

Stoffwechsel einiger aromatischer und hydroaromatischer Mono- und Dicarbonsäuren

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der
Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von
ROBERT VIRET
aus Villars-Tiercelin (Waadt) und Basel

Verlag P. G. Keller Winterthur 1954

Stoffwechsel einiger aromatischer und hydroaromatischer Mono- und Dicarbonsäuren

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde

vorgelegt der

Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Basel

von

ROBERT VIRET

aus Villars-Tiercelin (Waadt) und Basel

Verlag P. G. Keller Winterthur 1954

Genehmigt von der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
auf Antrag der Herren Professoren K. Bernhard und T. Reichstein.

Basel, den 6. Juli 1954

Prof. E. Baldinger, Dekan



A mes chers parents avec toute ma reconnaissance

Ich möchte Herrn Prof. Dr. Karl Bernhard, auf dessen Veranlassung die Untersuchungen ausgeführt wurden, an dieser Stelle für seine Unterstützung und die wertvollen Ratschläge herzlich danken.

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG	7
II. PROBLEMSTELLUNG	10
III. ALLGEMEINES ZU DEN VERSUCHEN	11
IV. MONOCARBONSÄUREN	
<i>A. Tolylessig- und Hexahydrotolylessigsäuren</i>	13
Experimentelles	
a) Synthesen	14
b) Stoffwechselversuche	17
<i>B. Tolypropion- und Hexahydrotolylpropionsäuren</i>	20
Experimentelles	
a) Synthesen	21
b) Stoffwechselversuche	24
V. DICARBONSÄUREN	
<i>A. Homophthal- und Hexahydrohomophthalsäuren und Isomere</i>	29
Experimentelles	
a) Synthesen	29
b) Stoffwechselversuche	32
<i>B. Phenylendiessig- und Hexahydrophenylendiessigsäuren</i>	34
Experimentelles	
a) Synthesen	35
b) Stoffwechselversuche	40
VI. DISKUSSION DER ERGEBNISSE	43
VII. ZUSAMMENFASSUNG	46
VIII. LITERATURVERZEICHNIS	49



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548815_0089

I. EINLEITUNG

Im Organismus stattfindende Aromatisierungen hydroaromatischer Verbindungen können, ausgehend von dem im Körper allgemein verbreiteten Cholesterin, zur Entstehung physiologisch bedeutsamer steroider Verbindungen führen. Das Cholesterin geht z. B., wie *Bloch*¹ zeigte, in Pregnandiol über und ist offenbar Muttersubstanz von Sexualhormonen.

Solche Umwandlungen setzen vielfach Dehydrierungen der Ringssysteme voraus: Oestradiol, Oestriol, Oestron, Equilin und Equilenin sind bereits partiell dehydrierte Verbindungen. Biologische Aromatisierungen sind demnach von Bedeutung. An komplexen Ringsystemen sind sie aber experimentell schwierig nachzuweisen, wenn nicht weitgehende Signierungen der Ring-C-Atome möglich sind. *Bernhard* hat 1937 an einfachen Modellen die Befähigung des tierischen Organismus für solche Reaktionen untersucht und eine leicht verlaufende Umwandlung der Hexahydrobenzoesäure zu Benzoesäure festgestellt², die sich später mit Hilfe der Isotopentechnik auch an Menschen zeigen liess³. Eine Reihe systematisch durchgeführter Versuche liess erkennen, dass die Dehydrierung des Cyclohexanringes zum Benzolkern nur dann nachweisbar eintritt, wenn eine am Kern substituierte freie COOH-Gruppe vorhanden ist oder entstehen kann. Gewisse Substituenten, nicht aber eine metaständige Methylgruppe, verhindern die Aromatisierung. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in der Tabelle 1 zusammengestellt.

Vor einiger Zeit interessierte sich *Dickens*¹⁰, im Hinblick auf die biologische Bedeutung und nicht zuletzt auch im Zusammenhang mit der möglichen Entstehung krebserregender Stoffe¹¹, für diese Aromatisierungen. *Beer*, *Dickens* und *Pearson*¹² bestätigen die Befunde *Bernhards* und konnten zeigen, dass sowohl Leberschnitten als auch Leberbrei zugefügte Hexahydrobenzoesäure in einem wesentlichen Ausmasse in Benzoesäure überführt wird. *Dickens* und *Pearson*¹³ entwickelten eine Mikromethode zur Bestimmung von 0,05—10 mg Benzoe- und Hippursäure in biologischem Material. Diese Säuren werden bei Zimmertemperatur nitriert und die entstehenden Mononitroverbindungen extrahiert. Nach anschliessender Reduktion der Nitrokörper zu entsprechenden Aminoverbindungen wird diazotiert

Tabelle 1

<i>Verabreichte Substanz</i>	<i>Verhalten bzw. Ausscheidungs- produkt im Urin</i>	<i>Literatur- hinweis</i>
Hexahydrobenzoesäure	Benzoessäure	2
Hexahydro-N-Methylbenzamid	Benzoessäure	2
Hexahydro-N-Dimethylbenzamid	Benzoessäure	2
Hexahydrohippursäure	Benzoessäure	2
Hexahydrobenzoylsarkosin	unverändert	2
Hexahydro-N-Benzoylalanin	unverändert	2
Cyclohexylessigsäure	grösstenteils abgebaut	2
Cyclohexylpropionsäure	Benzoessäure	2
Cyclohexylbuttersäure	abgebaut	4
Cyclohexylvaleriansäure	Benzoessäure	4
Cyclohexyldecansäure	abgebaut	4
Hexahydro-o-Toluylsäure		
cis und trans	unverändert	2
Hexahydro-m-Toluylsäure	m-Toluylsäure	2
Hexahydro-p-Toluylsäure	unverändert, wenig partiell dehydrierte Produkte	2, 5
Hexahydrophenylalanin	D-Acetylhexahydrophenylalanin	4
D-Hexahydrophenylalanin	L-Acetylhexahydrophenylalanin	6
ω-Cyclohexyl-α-Amino- buttersäure	Benzoessäure und Cyclohexyl- α-acetaminobuttersäure	4
Hexahydrophthalsäure	unverändert	5
Hexahydroisophthalsäure	unverändert	5
Hexahydroterephthalsäure	unverändert	5
Hexahydro-o-Aminobenzoessäure	}	5
Hexahydro-m-Aminobenzoessäure		5
Hexahydro-p-Aminobenzoessäure		5
Cyclohexan		4
Cyclohexanol		2
Methylcyclohexan	nicht mehr auffindbar, keine nachweisbaren Abbauprodukte	2
o-Dimethylcyclohexan		2
p-Dimethylcyclohexan		2
Aminocyclohexan		2
Decahydronaphthalin	Decahydronaphthol	7
Tetrahydronaphthalin	grösstenteils abgebaut	7
Decahydro-β-Naphthol	unverändert	7
Decahydro-α-Naphthoesäure	unverändert	7
Decahydro-β-Naphthoesäure	unverändert	7
Decahydro-α-Naphthylessigsäure	abgebaut	8
Decahydro-β-Naphthylessigsäure	abgebaut	8
1, 2, 3, 4-Tetrahydrochinolin	2-Oxychinolin	9

und in saurer Lösung mit einer farbstoffbildenden Base gekuppelt. Die sich ergebende Farbstoffmenge ist nahezu proportional der Konzentration der Substrate an Benzoe- oder Hippursäure. Dieses Verfahren wurde in der Folge zum Studium eintretender Aromatisierungen erfolgreich angewendet. So injizierten *Dickens* und Mitarbeiter¹² an Kaninchen die sieben möglichen Oxy-Hexahydrobenzoesäuren, also 1-Oxy-, 2-Oxy-, 3-Oxy- und 4-Oxy-Hexahydrobenzoesäuren als cis- und trans-Form, stellten aber nur für die trans-4-Oxy-Hexahydrobenzoesäure eine geringe Aromatisierung fest. Partiiell dehydrierte Monocarbonsäuren des Cyclohexans, die Δ^1 -, Δ^2 - und Δ^3 -Cyclohexencarbonsäuren, wurden indessen nach Injektion leicht in Benzoessäure bzw. Hippursäure umgewandelt. Die Versuche erfolgten dabei sowohl am Gesamttier als auch an Gewebsschnitten, Homogenaten und Gewebsextrakten. Bei Kaninchen zeigen Leberschnitte eine höhere Aktivität als Nierenschnitte in Bezug auf Hexahydrobenzoesäure-Dehydrierung. Homogenate von Rattenlebern, welche leicht Fettsäuren oxydieren, aromatisieren weder Hexahydrobenzoesäure noch die entsprechenden Mono-Oxysäuren in einem merklichen Ausmass. Nur die cis-4-Oxyhexahydrobenzoesäure wird oxydiert, währenddem alle anderen geprüften Oxysäuren die Sauerstoffaufnahme des Homogenates herabsetzen. Präparate von Fettsäure-Dehydrogenasen aus Lebergewebe dehydrieren die Hexahydrobenzoesäure nicht.

In der Folge untersuchten auch *Doisy* und Mitarbeiter¹⁴ die Fähigkeiten des Rattenorganismus zur Dehydrierung von Hexahydrobenzoesäure und dehnten ihre Versuche auch auf das Hexahydrophenylalanin aus. Rund 40% der an Ratten verfütterten Hexahydrobenzoesäure wurden als Hippursäure ausgeschieden. Hexahydrophenylalanin wird vom Hunde⁴ zum Teil in acetylierter Form, also als Acetylhexahydrophenylalanin ausgeschieden. *Doisy* und Mitarbeiter versuchten eine gleichwohl mögliche Dehydrierung nachzuweisen, indem sie an wachsende Ratten die hydrierte Aminosäure verfütterten, um entstehendes Phenylalanin auf Grund einer Wachstumsförderung nachzuweisen. Letztere blieb indessen völlig aus, es traten vielmehr die für Phenylalaninmangel charakteristischen Symptome der Wachstumsverzögerung auf. Eine Dehydrierung zu Phenylalanin fand nicht statt.

II. PROBLEMSTELLUNG

Die Beobachtung, dass sich der tierische Organismus mit einer angeblich körperfremden Substanz auseinandersetzt, braucht nicht dahin ausgelegt zu werden, er vermöge für solche Reaktionen spezifische Enzyme zu bilden. Die körperfremde Substanz könnte vielmehr auch durch vertraute Fermente angegriffen werden, wenn, bei einer nicht zu ausgeprägten Spezifität derselben, der zugeführte Stoff infolge irgendwelcher Ähnlichkeiten mit natürlichen Metaboliten eine Enzymsubstratverbindung eingehen kann. Dass dabei kein völliger Abbau stattfindet, dieser vielmehr auf einer gewissen Stufe stehen bleibt, womit ein Intermediärprodukt sich anreichert und ausgeschieden wird, spricht nicht gegen die Wirkung vertrauter Enzyme.

Die leicht erfolgende Dehydrierung der Hexahydrobenzoesäure und einiger ihrer Derivate scheint auf Grund der Untersuchungen von *Dickens*¹² durch eine in der Leber lokalisierte Dehydrase verursacht zu werden. Aromatisierungen hydrierter Naphthaline sind bereits weniger sicher nachgewiesen.

Im allgemeinen können Untersuchungen über das Schicksal sogenannter körperfremder Verbindungen zu wertvollen Informationen über die chemischen Leistungen der Zelle führen, ja sogar für das Verhalten normaler Nahrungsbestandteile Hinweise geben. Jedenfalls haben vor der Einführung der Isotopentechnik solche Untersuchungen in einem wesentlichen Ausmasse zu den Kenntnissen auf dem Gebiete des intermediären Stoffwechsels beigetragen.

Die vorliegende Arbeit bezweckte, aufzuklären, ob, ausser der offenbar spezifischen Hexahydrobenzoesäure-Dehydrase, der tierische Organismus noch über weitere ähnliche Enzyme zur Aromatisierung einfacherer hydrocyclischer Verbindungen verfüge. Andererseits konnte damit zur Präzisierung der Spezifität des genannten Fermentes beigetragen werden. Ich habe demnach gewisse aromatische und entsprechende hydroaromatische Säuren hergestellt und verfüttert, also auf ihr Stoffwechselverhalten geprüft. Da der biologische Abbau aromatischer Ringe¹⁵ in den letzten Jahren vielfach Gegenstand eingehender Untersuchungen, besonders auch im Zusammenhang mit dem Verhalten bestimmter Aminosäuren war, durfte von meinen Versuchen

auch in dieser Hinsicht vielleicht eine Ausweitung der gegenwärtigen Kenntnisse erwartet werden.

Folgende Verbindungen wurden synthetisiert und auf ihr Schicksal im Stoffwechsel des Hundes geprüft:

I. Monocarbonsäuren

- o-, m- und p-Tolylessigsäure
- o-, m- und p-Hexahydrotolylessigsäure
- o-, m- und p-Tolylpropionsäure
- o-, m- und p-Hexahydrotolylpropionsäure

II. Dicarbonsäuren

- Homophthalsäure und Hexahydrohomophthalsäure
- Homoisophthalsäure und Hexahydrohomoisophthalsäure
- Homoterephthalsäure und Hexahydrohomoterephthalsäure
- o-, m- und p-Phenylendiessigsäure
- o-, m- und p-Hexahydrophenylendiessigsäure.

III. ALLGEMEINES ZU DEN VERSUCHEN

Die mitgeteilten Untersuchungen gliedern sich, experimentell betrachtet, in drei Teile:

1. Synthese der zu prüfenden Verbindungen.
2. Verfütterung derselben an Hunde.
3. Aufarbeitung der Ausscheidungen (Harn) im Hinblick auf die Auffindung von Stoffwechselprodukten.

Die jungen, gesunden Versuchstiere mittleren Gewichtes, zwei männliche Bastardhunde A und B und ein weibliches Tier S, befanden sich während der ganzen Versuchsdauer in Stoffwechselkäfigen, die ein quantitatives Sammeln des Harnes ermöglichten.

Es sei festgehalten, dass alle hergestellten Verbindungen chemisch rein zur Applikation gelangten. Sie wurden in täglichen Dosen von 1 g als Natriumsalz in wässriger Lösung einem normalen Futter (Reis und wenig Fleisch) beigemischt, also per os, im allgemeinen während zehn Tagen an die Hunde verabreicht. Wasser konnten die Tiere nach Belieben trinken.

An die Fütterungsversuche schlossen sich stets Nachperioden an,

d.h. ich sammelte den Harn noch weitere drei Tage. Die Hunde wurden vor und nach dem Versuch gewogen. Aus diesen beiden Wägungen wurde das mittlere Gewicht berechnet. Die Körpergewichtsschwankungen blieben bei allen Versuchen innerhalb der Grenzen von $\pm 0,5$ kg.

Störungen irgendwelcher Art traten nicht ein. Die geprüften Verbindungen zeigten im Bereiche der verwendeten Dosen keine nachweisbaren Wirkungen. Der Harn wurde periodisch auf Zucker, Eiweiss und Glucuronsäure-Paarungsprodukte geprüft.

Zwischen den einzelnen Versuchen habe ich immer längere Pausen eingeschaltet, während welcher die Hunde normal gefüttert und ausserhalb des Käfigs gehalten wurden.

Die Aufarbeitung der täglich gesammelten und gemessenen Harnmengen begann mit ihrer Filtration über Hyflo-Supercell. Der Harn wurde sodann bis zur alkalischen Reaktion mit Natronlauge versetzt und im Wasserstrahlvakuum auf ungefähr $\frac{1}{10}$ des ursprünglichen Volumens eingengt. Die Temperatur des Wasserbades stieg dabei nicht über 40° . Die vereinigten Harnkonzentrate wurden mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und in einem gut wirkenden Rührextraktor erschöpfend mit Äther ausgezogen. Der Äther wurde abdestilliert und das Rohgewicht des Rückstandes bestimmt. Der Extrakt war meist von dunkelbrauner Farbe, teils dickflüssig, teils kristallin. Ich habe ihn zur Reinigung mit Tierkohle in Wasser aufgekocht. Nach dem Abtrennen der Kohle schieden sich die Säuren beim Abkühlen der wässerigen Lösung meist kristallin aus. Die mitgeteilten Ausbeuten beziehen sich, wenn nicht anders vermerkt, auf diese in oft zahlreichen Fraktionen isolierten Mengen. Durch weiteres Umkristallisieren wurden sie analysenrein erhalten.

Das saure Harnkonzentrat habe ich sodann sechsmal mit je 1000 ccm Essigsäureäthylester je 2 Stunden geschüttelt, den Ester abgetrennt und mit Natriumsulfat getrocknet; gebildete Emulsionen mussten durch Zentrifugieren zerstört werden. Der Ester wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand untersucht. Er enthielt neben braunen Ölen immer grosse Anteile Harnstoff und kleine Mengen Oxalsäure, die als Calciumoxalat quantitativ bestimmt werden konnten. Harn und Harnkonzentrat wurden immer im Eisschrank aufgehoben.

Isolierungen von Stoffwechsel-Endprodukten aus grossen Harnmengen sind bei der sehr komplexen Zusammensetzung des Harnes meistens nicht ganz einfach. Wenn nicht einwandfreie analytische Bestimmungsmethoden zu Hilfe genommen werden können, stellen die isolierten Fraktionen einen mehr oder weniger grossen Anteil der in Wirklichkeit vorliegenden Substanzmengen dar.

Die Schmelzpunkte der hergestellten und isolierten Verbindungen bestimmte ich mit dem Koflerblock (Fehlergrenze $\pm 2^\circ$).

Zur Analyse gelangende Substanzen wurden 2 Stunden im Vakuum (0,01 Torr) über Phosphorpentoxyd bei Zimmertemperatur getrocknet.

Die Molekulargewichtsbestimmungen erfolgten potentiometrisch mit einem Titriskop (Metrohm A. G., Herisau), wobei im allgemeinen 60—80 mg Säure, in 20 ml Aethanol gelöst, mit Natronlauge titriert wurden.

Alle Papierchromatogramme führte ich nach der aufsteigenden Methode¹⁶ in mit 1,5 n-Ammoniak gesättigtem n-Butanol auf Whatman-Papier Nr. 1 aus. Es gelangten jeweils ca. 30 γ Säure als Ammoniumsalz zur Auftragung. Die Chromatogramme wurden bei Zimmertemperatur getrocknet und mit „Merck-Universalindikator flüssig“ bei pH 8,5—9,0 entwickelt¹⁷.

IV. MONOCARBONSÄUREN

A. TOLYLESSIGSÄUREN UND HEXAHYDROTOLYLESSIGSÄUREN

Die drei isomeren Tolylessigsäuren wurden aus o-, m- oder p-Xylol über die entsprechenden Xylylbromide und Tylacetonitrile gewonnen. Sie liessen sich in Eisessig mit Platinoxid als Katalysator¹⁸ leicht zu den Hexahydroverbindungen hydrieren.

Von allen sechs Säuren wurden im Laufe von je 10 Tagen 10 g als Natriumsalz verfüttert.

o-, m- und p-Tolylessigsäure liessen sich im Harn mit Glykokoll gepaart auffinden ($\text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$). Die o- und p-Verbindungen erschienen im Ausmasse von 74,5% bzw.

70,2% der verabreichten Menge in dieser Form, von der m-Säure fand ich nur 54,3% gepaart auf. Das Verhalten entspricht somit demjenigen der Phenylelessigsäure, die Methylgruppe stört den Paarungsmechanismus offenbar nicht. Vielleicht liegt im Falle der m-Säure eine gewisse Hinderung vor, jedenfalls ist ein quantitativer Unterschied ersichtlich. Es ist auch möglich, dass sie leichter oxydiert wird.

Die entsprechenden hydrierten Verbindungen habe ich analog verfüttert. Abbauprodukte waren im Harne nicht nachweisbar, indessen konnten diese drei Säuren im Ausmasse von 31,5% für die o-, 43,0% für die m- und 27,6% für die p-Verbindung, bezogen auf die applizierte Menge, aus dem Harn wiedergewonnen werden. Ihr Verhalten ist von demjenigen der Tolylessigsäuren also völlig verschieden. Eine Säureamidbindung mit Glykokoll kommt nicht zustande, das Ferment, die Säureamidase, setzt offenbar für seine Wirkung die Gegenwart des Benzolkerns voraus. Phenylelessigsäure gibt Phenacetursäure; Hexahydrophenylelessigsäure kann weitgehend abgebaut werden², jedenfalls enthält der Harn nur kleine Mengen Ausgangsprodukt. Bei dieser Fütterung auftretende Bernsteinsäure wurde mit dem eventuellen Abbau der Hexahydrophenylelessigsäure zu β -Ketokorksäure und Adipinsäure in Zusammenhang gebracht. Die Methylgruppe in den Hexahydrotolylessigsäuren scheint also den Abbau eher aufzuhalten. Ich konnte bei allen drei hydrierten Tolylessigsäuren im Harne kleine Mengen Oxalsäure auffinden, die aber wahrscheinlich mit den Ausgangssubstanzen in keiner unmittelbaren Verbindung stehen.

Die m-Tolylessigsäure haben bereits *Fromberz* und *Hermanns*¹⁹ im Jahre 1914 an einen Hund verabreicht und ihr Paarungsprodukt mit Glykokoll im Harn nachgewiesen.

Experimentelles

a) Synthesen

1. o-Tolylessigsäure

o-Xylylbromid

Ich erhielt es in Anlehnung an die Angaben von *Atkinson* und *Thorpe*²⁰. In einem Dreihalskolben mit Rückflusskühler und Thermometer erhitzte ich 424 g reines o-Xylol (Kp. 143°) (4 Mol)

auf 135° und tropfte unter Bestrahlung mit einer Bromierungslampe rasch 640 g Brom (4 Mol) hinzu. Der Inhalt des Kolbens wurde über eine Widmer-Kolonne direkt der Vakuum-Destillation unterworfen. Nach einem Vorlauf von 53,5 g o-Xylol wurden 564 g o-Xylylbromid (76%) erhalten, $Kp_{12 \text{ Torr}}$ 95—96,5°. Das im Kolben verbliebene Dibromid erstarrte beim Erkalten und wurde aus heissem Chloroform umkristallisiert. Das so erhaltene o-Xylylendibromid schmolz bei 94—95°, es bildete grosse dicke Platten.

o-Tolylacetonitril

78 g KCN (1,2 Mol) wurden in 200 ccm Wasser und 650 ccm Aethanol in einem grossen Kolben unter Rühren am Rückfluss erhitzt und 185 g o-Xylylbromid (1 Mol) durch einen Tropftrichter so rasch, als es die stürmisch verlaufende Reaktion gestattete, zugegeben. Anschliessend wurde der Alkohol bei Wasserstrahlvakuum abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und das Nitril mit Äther ausgeschüttelt. Es wurde über eine kurze Kolonne destilliert, $Kp_{13 \text{ Torr}}$ 123—124°; Ausbeute an reinem, farblosem Nitril: 121 g (92%).

o-Tolylessigsäure

115 g o-Tolylacetonitril (0,87 Mol) wurden mit 292 g KOH (5,22 Mol) in 190 ccm Wasser und 300 ccm Methanol 5 Stunden am Rückfluss gekocht, der Alkohol weitgehend abdestilliert und der Rückstand in 700 ccm Wasser gelöst. Zur Entfernung unverseiften Nitrils wurde dreimal mit wenig Äther ausgeschüttelt. Die wässrige Phase habe ich dann unter Kühlen mit HCl conc. angesäuert. Die o-Tolylessigsäure schied sich kristallin ab. Sie wurde aus sehr viel Wasser umkristallisiert und in langen, flachen, farblosen Nadeln erhalten, F. 88—89°, Ausbeute 116,5 g (88,5%).

Analyse: $C_9H_{10}O_2$ Gef. C 72,14% H 6,81%
Ber. C 71,98% H 6,71%

2. Hexahydro-o-Tolylessigsäure

Das Hydrierungsprodukt war farblos, dickflüssig und roch buttersäureähnlich, $Kp_{0,01 \text{ Torr}}$ 83—84°.

Analyse: $C_9H_{16}O_2$ Gef. C 69,13% H 10,20%
Ber. C 69,19% H 10,32%

3. m-Tolylessigsäure

m-Xylylbromid²¹

Ich gewann es auf die gleiche Weise wie das o-Isomere, indem ich 318 g reines m-Xylol (Kp. 136°) (3 Mol) bei 130° mit 480 g Brom (3 Mol) versetzte und nach einem Vorlauf von 43 g m-Xylol 412 g m-Xylylbromid (74%), Kp. _{11 Torr} 93—94° erhielt. Der Destillationsrückstand kristallisierte und bestand zur Hauptsache aus m-Xylylendibromid.

m-Tolylacetonitril

Ich erhielt es analog dem o-Tolylacetonitril. 117 g KCN (1,8 Mol) wurden in 300 ccm Wasser und 975 ccm Aethanol mit 277,5 g m-Xylylbromid (1,5 Mol) umgesetzt. m-Tolylacetonitril destillierte bei Kp. _{11 Torr} 116°, Ausbeute 171 g (87%).

m-Tolylessigsäure

Analog der Darstellung der o-Tolylessigsäure wurden 131 g m-Tolylacetonitril (1 Mol) mit 336 g KOH in 220 ccm Wasser und 700 ccm Methanol 12 Stunden am Rückfluss gekocht und gleich weiter aufgearbeitet. Die m-Tolylessigsäure schied sich in Klumpen ab. Sie liess sich am besten aus Petroläther umkristallisieren und konnte daraus in grossen, farblosen, glänzenden Schuppen gewonnen werden. F. 64—65°, Ausbeute: 141 g (94%).

Analyse: $C_9H_{10}O_2$ Gef. C 72,14% H 6,62%
Ber. C 71,98% H 6,71%

4. Hexahydro-m-Tolylessigsäure

Die zähe, schwach riechende, farblose Flüssigkeit destillierte bei Kp. _{11 Torr} 137,5—138°.

Analyse: $C_9H_{16}O_2$ Gef. C 69,16% H 10,42%
Ber. C 69,19% H 10,32%

5. p-Tolylessigsäure

p-Xylylbromid

Ich ging hier gleich vor wie bei der Darstellung von o-Xylylbromid. Ich tropfte 640 g Brom (4 Mol) bei 130° zu 426 g reinem p-Xylol (Kp. 137°) (4 Mol). Die Destillation ergab 68 g p-Xylol und 497 g p-Xylylbromid (67%), Kp._{12 Torr} 95—96°. Es erstarrte zu langen farblosen Nadeln, F. 33—34°. Der Rückstand im Kolben kristallisierte aus Chloroform in glitzernden Blättchen. Das so erhaltene p-Xylylendibromid schmolz bei 143,5—144,5°.

p-Tolylacetonitril

Wie bei der Synthese des o-Tolylacetonitrils wurden 52 g KCN (0,8 Mol) in 135 ccm Wasser und 435 ccm Aethanol mit 123 g p-Xylylbromid (0,66 Mol) zur Reaktion gebracht. Das rohe Nitril destillierte ich über eine kurze Kolonne, Kp._{12 Torr} 120—122°, Ausbeute: 67 g (77%).

p-Tolylessigsäure²²

65,5 g p-Tolylacetonitril (0,5 Mol) wurden mit 168 g KOH (3 Mol) in 110 ccm Wasser und 350 ccm Methanol 13 Stunden, analog der Darstellung von o-Tolylessigsäure, verseift. p-Tolylessigsäure kristallisierte aus viel Wasser in farblosen Nadeln, F. 91—92°, Ausbeute: 67,2 g (91%).

Analyse: C₉H₁₀O₂ Gef. C 72,06% H 6,77%
Ber. C 71,98% H 6,71%

6. Hexahydro-p-Tolylessigsäure

Die zähflüssige, farblose Säure wurde destilliert, Kp._{0,01 Torr} 80 bis 81°.

Analyse: C₉H₁₆O₂ Gef. C 69,44% H 10,61%
Ber. C 69,19% H 10,32%

b) Stoffwechselversuche

1. o-Tolylessigsäure

Hund A, Alter 16 Monate, mittleres Gewicht 16,4 kg, erhielt pro Tag 1 g oder 61,0 mg/kg die. Harnmenge 11,52 l.

Aus der ätherischen Extraktionslösung schieden sich Kristallnadeln in Büscheln ab. Der Rückstand des Ätherauszuges wog 22,0 g. Im ganzen isolierte ich 10,25 g Kristalle. Aus Wasser umkristallisiert, schmolzen die erhaltenen farblosen, prismatischen Säulen bei 149—150°. Sie wurden als o-Tolylacetursäure identifiziert. Ausbeute: 74,5% der applizierten Menge.

Analyse: $C_{11}H_{13}O_3N$ Gef. C 63,62% H 6,28% N 6,88%
Ber. C 63,75% H 6,32% N 6,76%

Im Essigesterauszug wies ich 0,41 g Oxalsäure ($C_2H_2O_4 \cdot 2 H_2O$) nach.

2. Hexahydro-o-Tolylessigsäure

Hund S, Alter 29 Monate, mittleres Gewicht 18,6 kg, erhielt pro Tag 1 g oder 53,75 mg/kg die. Harnmenge 11,92 l.

Der klare, dickflüssige Ätherauszug wog 18,8 g, konnte aber aus wässriger Lösung auch nach Behandlung mit Tierkohle nicht zur Kristallisation gebracht werden. Daher wurde die wässrige Lösung nochmals mit Äther extrahiert, der Äther abgedampft und der Rückstand zweimal im Hochvakuum fraktioniert. Eine dickflüssige, nahezu farblose Fraktion vom $Kp_{0,005 \text{ Torr}}$ 78—80° konnte als Hexahydro-o-Tolylessigsäure identifiziert werden. Die Titration ergab ein Molekulargewicht von 154,7 (theoretisch: 156,2). Papierchromatographisch bestimmte ich für die verfütterte wie für die aus dem Harn isolierte Säure einen RF-Wert von 0,625. Es wurden total 3,15 oder 31,5% Hexahydro-o-Tolylessigsäure ausgeschieden.

Der Essigesterauszug enthielt 0,1 g Oxalsäure.

3. m-Tolylessigsäure

Hund A, Alter 14 Monate, mittleres Gewicht 16,0 kg, erhielt tägliche Gaben von 1 g oder 62,5 mg/kg die. Harnmenge 16,1 l.

Der Ätherauszug wog 18,9 g und bildete Kristallkrusten an der Kolbenwand. Aus wässriger Lösung schieden sich total 7,50 g dünne, farblose und durchsichtige Blättchen ab, F. 149—150°. Es handelte sich um m-Tolylacetursäure. Die m-Tolylessigsäure wurde daher zu 54,3% in dieser Form ausgeschieden.

Analyse: $C_{11}H_{13}O_3N$ Gef. C 63,72% H 6,47% N 6,94%
Ber. C 63,75% H 6,32% N 6,76%

Im Essigsterauszug wurden 0,54 g Oxalsäure gefunden.

4. Hexahydro-m-Tolylessigsäure

Hund S, Alter 27 Monate, mittleres Gewicht 18,95 kg, erhielt pro Tag 1 g oder 54,2 mg/kg die. Harnmenge 13,26 l.

Es liessen sich aus dem Ätherauszug keine kristallisierten Verbindungen isolieren. Die wässrige Lösung wurde deshalb wieder mit Äther extrahiert, der Äther abdestilliert und der Rückstand dreimal im Vakuum fraktioniert. Es konnten 4,30 g farblose, dickflüssige Hexahydro-m-Tolylessigsäure gewonnen werden, $Kp_{13\text{ Torr}}$ 139 bis 144°. Ihr Molekulargewicht betrug 157,9 (theoretisch 156,2). Ein Papierchromatogramm ergab sowohl für das synthetische Produkt als auch für die vom Hund ausgeschiedene Säure einen RF-Wert von 0,63. Damit wurde die Hexahydro-m-Tolylessigsäure zu 43,0% unverändert ausgeschieden.

Im Essigsterauszug gelang der Nachweis von 0,24 g Oxalsäure.

5. p-Tolylessigsäure

Hund A, Alter 18 Monate, mittleres Gewicht 16,05 kg, erhielt pro Tag 1 g oder 62,25 mg/kg die. Harnmenge 15,90 l.

Der ätherische Auszug, 20,2 g, begann bereits zu kristallisieren. Total liessen sich aus Wasser 9,69 g dünne, farblose und durchsichtige Rhomboide gewinnen, F. 155—156,5°. Es lagen 70,2% der p-Tolylessigsäure als p-Tolylacetsäure vor.

Analyse: $C_{11}H_{13}O_3N$ Gef. C 63,72% H 6,45% N 6,59%
Ber. C 63,75% H 6,32% N 6,76%

Aus dem Essigsterauszug liessen sich 0,22 g Oxalsäure gewinnen.

6. Hexahydro-p-Tolylessigsäure

Hund S, Alter 31 Monate, mittleres Gewicht 17,25 kg, erhielt pro Tag 1 g oder 58,0 mg/kg die. Harnmenge 15,38 l.

Der ätherische, dickflüssige Auszug von 14,9 g gab keine kristallisierten Verbindungen. Die wässrige Lösung wurde daher wieder aus-

geäthert und der Rückstand dreimal im Hochvakuum fraktioniert. Die farblose und dickflüssige Fraktion Kp. $0,005 \text{ Torr}$ $76-78^\circ$, 2,76 g, erwies sich als Hexahydro-p-Tolylessigsäure. Ihr Molekulargewicht betrug 155,2 (theoretisch 156,22). Durch Papierchromatographie fand ich für die analysenreine Säure und für das isolierte Produkt einen RF-Wert von 0,61. Die Hexahydro-p-Tolylessigsäure erschien zu 27,6% unverändert im Harn.

Der Essigsterauszug enthielt 0,43 g Oxalsäure.

B. β -TOLYLPROPIONSÄUREN UND HEXAHYDRO- β -TOLYLPROPIONSÄUREN ^{23,24}

Die Herstellung der isomeren β -Tolylpropionsäuren erfolgte aus den Xylenen über die Xylylbromide, die Xylylmalonsäureäthylester und die Xylylmalonsäuren, die Gewinnung der Hexahydro- β -Tolylpropionsäuren durch Hydrierung in Eisessig unter Verwendung von Platinosyd¹⁸ als Katalysator. Von allen sechs Verbindungen habe ich je 10 g verfüttert.

β -o-Tolylpropionsäure wurde mit Glykokoll gepaart, in geringem Masse aber auch unverändert ausgeschieden. Zwei Fütterungsversuche am selben Hunde liessen 21,2% und 20,4% gepaart, 4,3% und 3,6% unverändert auffinden.

Die β -m-Tolylpropionsäure wurde nicht gepaart, sondern ging durch β -oxydativen Abbau zu 47,0% in die m-Toluylsäure über. Die β -p-Tolylpropionsäure bildete bereits 68,7% p-Toluylsäure. Die Methylgruppe in o-Stellung verhindert also den oxydativen Abbau der Propionsäurekette; befindet sich die Methylgruppe aber in m- oder p-Stellung zur Propionsäurekette, so kann diese angegriffen werden, wobei die Bedingungen für die β -Oxydation bei p-ständiger Methylgruppe offenbar am günstigsten sind, besteht doch ein deutlicher Unterschied zwischen den im Harn auftretenden Mengen an m- und p-Toluylsäure. Hexahydro- β -o-Tolylpropionsäure gab Hexahydro-o-Toluylsäure, von der bekannt war², dass sie unverändert ausgeschieden und nicht dehydriert wird. Indessen lagen nur 25,1% bezogen auf die applizierte Menge Hexahydro- β -o-Tolylpropionsäure in der genannten

Form vor, während nach Fütterung von Hexahydro-o-Toluylsäure selbst 73,2% im Hundeharn wieder auftraten².

Die Hexahydro- β -m-Tolylpropionsäure wird β -oxydativ abgebaut und zu 27,0% bezogen auf das verfütterte Ausgangsmaterial zu m-Toluylsäure dehydriert.

Bei der Hexahydro- β -p-Tolylpropionsäure fand ich neben 15,5% Hexahydro-p-Toluylsäure 19,1% Tetrahydro-p-Toluylsäure und 7,6% p-Toluylsäure.

Experimentelles

a) Synthesen

1. β -o-Tolylpropionsäure

Die Darstellung der Xylylbromide wurde bereits bei der Synthese der Tolylessigsäuren beschrieben.

o-Xylylmalonsäurediäthylester

In einem mit einem Rückflusskühler ausgestatteten Kolben löste ich 23 g Natrium (1 Mol) in 380 ccm Aethanol und gab zur erkalteten Lösung portionenweise 165 g Malonester (1,03 Mol). Dann wurde das Reaktionsgemisch nach Zutropfen von 213 g o-Xylylbromid (1,15 Mol) erwärmt, bis es nicht mehr alkalisch reagierte. Der Alkohol wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen und der o-Xylylmalonester mit Äther extrahiert. Nach Abdampfen des Äthers destillierte ich den Rückstand im Vakuum. Der o-Xylylmalonsäurediäthylester war dickflüssig und farblos, $Kp_{13 \text{ Torr}}$ 169—176°, Ausbeute: 154 g (58,5%).

o-Xylylmalonsäure

Eine kalte Lösung von 87,5 g KOH (1,56 Mol) in 70 ccm Wasser wurde in einem Kolben mit Rückflusskühler mit 154 g m-Xylylmalonsäurediäthylester (0,585 Mol) versetzt. Nach gelindem Erwärmen und Umschwenken des Kolbens setzte die Verseifung spontan ein. Der Kolbeninhalt wurde noch eine Viertelstunde weiter erwärmt und anschliessend mit HCl angesäuert. Die ausgeschiedene o-Xylylmalonsäure nahm ich in Äther auf und gewann aus diesem eine schwach gelb gefärbte Kristallmasse.

β -o-Tolylpropionsäure

Die rohe o-Xylylmalonsäure decarboxylierte ich, indem ich sie eine Stunde auf 160° erhitzte. β -o-Tolylpropionsäure kristallisierte aus Wasser in farblosen Nadeln, F. 103—104°, Ausbeute: 90 g (94,5%, bezogen auf 154 g o-Xylylmalonester).

Analyse: $C_{10}H_{12}O_2$ Gef. C 73,18% H 7,29%
Ber. C 73,14% H 7,37%

2. Hexahydro- β -o-Tolylpropionsäure

Die farblose, dickflüssige Säure destillierte bei $Kp_{0,01 \text{ Torr}}$ 95—96°.

Analyse: $C_{10}H_{18}O_2$ Gef. C 70,74% H 10,79%
Ber. C 70,54% H 10,66%

3. β -m-Tolylpropionsäure

Die Säure wurde durch gleichartiges Vorgehen wie bei der Synthese der β -o-Tolylpropionsäure dargestellt.

m-Xylylmalonsäurediäthylester

11,5 g Natrium (0,5 Mol) wurden in 183 ccm Aethanol gelöst, mit 82,5 g Malonester (0,515 Mol) und anschliessend mit 106,5 g m-Xylylbromid (0,575 Mol) versetzt. Das Reaktionsprodukt destillierte ich. Der erhaltene m-Xylylmalonsäurediäthylester war dickflüssig und farblos, $Kp_{0,02 \text{ Torr}}$ 111—117°, Ausbeute: 68,7 g (52%).

m-Xylylmalonsäure

66 g m-Xylylmalonester (0,25 Mol) verseifte ich mit einer Lösung von 38 g KOH (0,68 Mol) in 30 ccm Wasser. Die m-Xylylmalonsäure schied sich als leicht gelbes Öl ab, welches in Äther aufgenommen wurde. Die Säure kristallisierte daraus in farblosen, tetragonalen Pyramiden, F. 136—137° unter Zersetzung, Ausbeute: 46 g (88,5%).

β -m-Tolylpropionsäure

46 g m-Xylylmalonsäure (0,22 Mol) decarboxylierte ich durch einstündiges Erhitzen auf 150°. Die β -m-Tolylpropionsäure kristallisierte aus Ligroin in der Kälte in farblosen Nadeln, F. 42—44°, Ausbeute: 35,2 g (97%).

Analyse: $C_{10}H_{12}O_2$ Gef. C 73,02% H 7,34%
Ber. C 73,14% H 7,37%

4. Hexahydro- β -m-Tolylpropionsäure

Das Hydrierungsprodukt war farblos und dickflüssig. Kp. $0,01$ Torr 86—88°.

Analyse: $C_{10}H_{18}O_2$ Gef. C 70,66% H 10,65%
Ber. C 70,54% H 10,66%

5. β -p-Tolylpropionsäure

Diese Verbindung gewann ich ebenfalls analog der Darstellung von β -o-Tolylpropionsäure.

p-Xylylmalonsäurediäthylester

6,9 g Natrium (0,3 Mol) löste ich in 115 ccm Aethanol. Nach Zugabe von 49,6 g Malonester (0,31 Mol) tropfte ich 59 g p-Xylylbromid (0,32 Mol) in das Reaktionsgemisch. Der daraus gewonnene p-Xylylmalonsäurediäthylester war farblos und dickflüssig, Kp. $0,03$ Torr 113—115°, Ausbeute: 40,8 g (51,5%).

p-Xylylmalonsäure

40,8 g p-Xylylmalonester (0,155 Mol) wurden mit einer Lösung von 23 g KOH (0,41 Mol) in 20 ccm Wasser verseift. Die p-Xylylmalonsäure schied sich in weissen Flocken aus wässriger Lösung aus, F. 155—157° unter Zersetzung. Ausbeute: 32 g (97%).

β -p-Tolylpropionsäure

32 g p-Xylylmalonsäure (0,154 Mol) wurden eine Stunde auf 180° erhitzt. Die β -p-Tolylpropionsäure kristallisierte aus Ligroin und aus Wasser in farblosen Nadeln, F. 116—118°, Ausbeute: 23,9 g (95%).

Analyse: $C_{10}H_{12}O_2$ Gef. C 73,14% H 7,25%
Ber. C 73,14% H 7,37%

6. Hexahydro- β -p-Tolylpropionsäure

Durch Hydrierung gewann ich eine zähe, geruch- und farblose Flüssigkeit, Kp. $0,02$ Torr 91—92°.

Analyse: $C_{10}H_{18}O_2$ Gef. C 70,46% H 10,51%
Ber. C 70,54% H 10,66%

b) Stoffwechselversuche

1. β -o-Tolylpropionsäure

Versuch A

Hund A, Alter 20 Monate, mittleres Gewicht 16,55 kg, erhielt pro Tag 1 g oder 60,4 mg/kg die. Harnmenge 16,55 l.

Der ölige Ätherauszug war 20,1 g schwer. Es liessen sich daraus 3,29 g eines Kristallgemisches ohne definierten Schmelzpunkt isolieren. Durch Sublimation im Hochvakuum (0,001 Torr, 70°) konnten 0,43 g β -o-Tolylpropionsäure abgetrennt werden. Sie sublimierte in farblosen Nadeln und schmolz bei 103—104°.

Analyse: $C_{10}H_{12}O_2$ Gef. C 73,28% H 7,49%
Ber. C 73,14% H 7,37%

Der Sublimationsrückstand, 2,86 g, schmolz bei 134—136° und kristallisierte aus Wasser in farblosen, glitzernden Blättchen. Es lag β -o-Tolylpropionursäure vor.

Analyse: $C_{12}H_{15}O_3N$ Gef. C 64,95% H 6,67% N 6,11%
Ber. C 65,14% H 6,83% N 6,33%

Die β -o-Tolylpropionsäure gelangte also zu 4,3% unverändert und zu 21,2% mit Glykokoll gepaart zur Ausscheidung.

Im Essigesterauszug wurden 0,44 g Oxalsäure festgestellt.

Versuch B

Hund A, Alter 17 Monate, mittleres Gewicht 17,0 kg, erhielt pro Tag 1 g oder 58,8 mg/kg die. Harnmenge 11,24 l.

Der Versuch erfolgte in der oben beschriebenen Weise. Es konnten 0,36 g β -o-Tolylpropionsäure (3,6%) und 2,75 g der Glykokollverbindung (20,4%) isoliert werden. Ein papierchromatographischer Vergleich der synthetisch und aus dem Harn gewonnenen Verbindungen ergab für die freie Säure einen RF-Wert von 0,48 und für das Paarungsprodukt einen solchen von 0,37. Letzteres stellte ich aus β -o-Tolylpropionsäure durch Umsatz mit Thionylchlorid und Glykokoll dar.

Der Essigesterauszug dieses Versuches enthielt 0,09 g Oxalsäure.

2. Hexahydro- β -o-Tolylpropionsäure

Hund S, Alter 30 Monate, mittleres Gewicht 17,7 kg, erhielt pro Tag 1 g oder 56,5 mg/kg die. Harnmenge 11,22 l.

Der ölige Ätherauszug wog 12,8 g und kristallisierte aus wässriger Lösung nicht. Nach zweimaliger Destillation im Hochvakuum konnte eine dickflüssige Fraktion erhalten werden (2,09 g, $Kp_{0,01 \text{ Torr}}$ 80 bis 86°), welche aus Hexahydro-o-Toluylsäure bestand. Ihr Siedepunkt unter Normaldruck lag bei 234—236°. Nach *Goodwin* und *Perkin jun.*²⁵ liegt die cis-Form vor. Ihr Molekulargewicht bestimmte ich zu 140,8 (theoretisch 142,19). Das Papierchromatogramm ergab folgende RF-Werte:

Synthetisierte Verbindungen:

β -o-Tolylpropionsäure	RF: 0,48
Hexahydro- β -o-Tolylpropionsäure	0,64
o-Toluylsäure	0,41
Hexahydro-o-Toluylsäure	0,535

Aus dem Harn isoliert:

Hexahydro-o-Toluylsäure	0,535
-------------------------	-------

Die verfütterte Hexahydro- β -o-Tolylpropionsäure ergab somit 25,1% Hexahydro-o-Toluylsäure.

0,31 g Oxalsäure fand ich im Essigesterauszug.

3. β -m-Tolylpropionsäure

Hund A, Alter 15 Monate, mittleres Gewicht 15,95 kg, erhielt pro Tag 1 g oder 62,7 mg/kg die. Harnmenge 16,10 l.

Gewicht des Ätherauszuges 15,0 g. Auf die übliche Weise gereinigt, schieden sich auch beim Einengen der wässrigen Lösung keine Kristalle, sondern nur dunkles Öl ab, das ich mit Äther wiederum extrahierte. Dieser wurde abdestilliert und der Rückstand in Ligroin aufgenommen. Aus der Lösung konnten 4,95 g rohe Kristallkrusten gewonnen werden. In Wasser mit Tierkohle behandelt und aus Wasser umkristallisiert, gewann ich daraus total 3,90 g m-Toluylsäure in farblosen Nadeln. F. 110—111°.

Analyse: $C_8H_8O_2$ Gef. C 70,84% H 6,12%
Ber. C 70,57% H 5,92%

Die verfütterte β -m-Tolylpropionsäure ging zu 47,0% in m-Toluylsäure über.

Im Essigesterauszug wurden 0,42 g Oxalsäure nachgewiesen.

4. Hexahydro- β -m-Tolylpropionsäure

Hund S, Alter 28 Monate, mittleres Gewicht 18,5 kg, erhielt pro Tag 1 g oder 54,0 mg/kg die. Harnmenge 9,16 l.

Der Ätherauszug erstarrte zu Nadeln und wog 16,0 g. Er wurde wie üblich in Wasser mit Tierkohle behandelt. Aus der wässrigen Lösung schieden sich in der Kälte insgesamt 2,16 g farblose Nadeln ab, welche m-Toluylsäure darstellten, F. 110—111°.

Analyse: $C_8H_8O_2$ Gef. C 70,46% H 6,01%
Ber. C 70,57% H 5,92%

Hexahydro- β -m-Tolylpropionsäure wurde zu 27,0% als m-Toluylsäure im Harn wiedergefunden.

Der Essigesterauszug enthielt 0,02 g Oxalsäure.

5. β -p-Tolylpropionsäure

Hund A, Alter 19 Monate, mittleres Gewicht 16,35 kg, erhielt pro Tag 1 g oder 61,2 mg/kg die. Harnmenge 16,04 l.

Durch Ätherextraktion gewann ich 18,8 g pulverige, braune Krusten. Aus Wasser wurden total 5,70 g p-Toluylsäure in langen, farblosen Nadeln isoliert, F. 178—180° subl.

Analyse: $C_8H_8O_2$ Gef. C 70,50% H 6,07%
Ber. C 70,57% H 5,92%

β -p-Tolylpropionsäure wurde zu 68,7% zu p-Toluylsäure abgebaut und ausgeschieden.

0,55 g Oxalsäure konnten im Essigesterauszug nachgewiesen werden.

6. Hexahydro- β -p-Tolylpropionsäure

Hund S, Alter 32 Monate, mittleres Gewicht 17,5 kg, erhielt pro Tag 1 g oder 57,2 mg/kg die. Harnmenge 15,90 l.

Der Ätherauszug war von wenigen kleinen Flocken durchsetzt, wog 15,8 g und wurde in 800 ccm Wasser mit Tierkohle aufgeköcht.

In der Kälte schied sich eine erste Fraktion von 0,81 g farbloser Kristalle ab; sie sublimierten bei ungefähr 130°, sinterten ab 150° und schmolzen zwischen 152° und 161°. Das Filtrat wurde ausgeäthert und der Ätherextrakt nach der von *Weitzel*²⁶ angegebenen Methode weiterverarbeitet: die Säuren, welche sich im dickflüssigen, schmutzigen Harnextrakt befinden, werden verestert, die Ester mit Petroläther extrahiert und verseift. Es liess sich so noch eine zweite Fraktion von 1,37 g farbloser Kristalle isolieren, welche den bereits oben beschriebenen Schmelzpunkt aufwiesen. Die totale Ausbeute von 2,18 g des kristallisierten Säuregemisches konnte nicht durch fraktionierte Kristallisation aufgetrennt werden.

Das Filtrat der zweiten Fraktion extrahierte ich mit Äther und destillierte dessen Rückstand dreimal im Hochvakuum. Die farblose, ölige Fraktion vom Kp. $0,001 \text{ Torr}$ 68—70° erwies sich als 1,30 g Hexahydro-p-Toluylsäure. Das Molekulargewicht wurde durch Titration zu 141,5 (theoretisch 142,19) bestimmt. Ein Papierchromatogramm ergab für synthetisch gewonnene Hexahydro-p-Toluylsäure und für die aus dem Harn isolierte Säure einen RF-Wert von 0,53.

Bei den vereinigten kristallisierten Fraktionen 1 und 2 lag die Vermutung nahe, es handle sich um ein Gemisch dehydrierter und partiell dehydrierter Hexahydro- β -p-Tolylpropionsäure und Hexahydro-p-Toluylsäure, welche letztere aus der ersteren durch β -oxydativen Abbau hervorgegangen wäre. Es war anzunehmen, durch Aushydrieren des isolierten Säuregemisches würde die Hexahydro- β -p-Tolylpropionsäure oder die Hexahydro-p-Toluylsäure erhalten. Ein Papierchromatogramm führte zu den folgenden Ergebnissen:

Synthetisierte Verbindungen:

β -p-Tolylpropionsäure	RF: 0,46
Hexahydro- β -p-Tolylpropionsäure	0,64
p-Toluylsäure	0,36
Hexahydro-p-Toluylsäure	0,53
Zur Hälfte hydrierte p-Toluylsäure	0,36/0,53
Aus dem Harn isoliertes Säuregemisch	0,36/0,47
Aus dem Harn isoliertes Säuregemisch, aushydriert	0,53

Auf Grund des Chromatogrammes erhielt ich durch partielle katalytische Hydrierung von synthetisch gewonnener p-Toluylsäure in Eisessig mit Platinoyd ein Gemisch von Hexahydro-p-Toluylsäure und unveränderter p-Toluylsäure, aber keine Verbindungen mit partiell hydriertem Ring.

Man darf daher annehmen, das aus dem Harn isolierte Säuregemisch bestehe aus p-Toluylsäure und Dihydro- oder Tetrahydro-p-Toluylsäure. Beim Aushydrieren entstand ja nur Hexahydro-p-Toluylsäure.

An Hand von Verdünnungsreihen auf Papierchromatogrammen konnte durch Vergleich der Farbintensitäten der entwickelten Säureflecke ermittelt werden, dass das isolierte Säuregemisch rund 28% p-Toluylsäure enthielt.

Die Verbrennungsanalyse ergab für das Gemisch:

C 69,05%	H 8,08%
C 69,02%	H 8,01%

Die theoretischen Werte sind:

für 28% p-Toluylsäure und 72% Dihydro-p-Toluylsäure:

C 69,81% H 6,91%,

für 28% p-Toluylsäure und 72% Tetrahydro-p-Toluylsäure:

C 69,11% H 7,85%.

Offenbar bestanden die 2,18 g kristallisiertes Säuregemisch zu 72% aus Tetrahydro-p-Toluylsäure.

Die Hexahydro- β -p-Tolylpropionsäure wurde also zu

15,5%	als Hexahydro-p-Toluylsäure,
19,1%	als Tetrahydro-p-Toluylsäure,
7,6%	als p-Toluylsäure

im Harn ausgeschieden.

Der Essigesterextrakt enthielt 0,19 g Oxalsäure.

V. DICARBONSÄUREN

A. HOMOPHTHALSÄURE UND HEXAHYDROHOMOPHTHALSÄURE UND DEREN ISOMERE

Die Homophthalsäure erhielt ich durch Oxydation von Inden, die Homoiso- und die Homoterephthalsäure aus den entsprechenden Tolunitrilen über die Cyanbenzylchloride und die Cyanbenzylcyanide. Diese drei Säuren konnten in Eisessig gelöst unter Verwendung von Platinoxid¹⁸ leicht zu den entsprechenden Hexahydrosäuren hydriert werden. Ich habe von der Homophthalsäure während 15 Tagen total 15 g, von allen übrigen Verbindungen dieser Reihe je 10 g im Laufe von 10 Tagen verfüttert.

Weder die aromatischen, noch die hydroaromatischen Verbindungen wurden abgebaut, sondern grösstenteils unverändert ausgeschieden. Die Homophthalsäure fand ich zu 85,1%, die Hexahydrohomophthalsäure zu 71,0% im Harn wieder auf. Von der Homoisophthalsäure isolierte ich 77,5% und von der Hexahydrohomoisophthalsäure 78,4%. Homoterephthalsäure und Hexahydrohomoterephthalsäure schied der Hund zu 91,8% bzw. 83,4% aus.

Experimentelles

a) Synthesen

1. Homophthalsäure

Die Verbindung erhielt ich nach den Angaben in Organic Syntheses²⁷ in einer Ausbeute von 77%, F. 180—182°.

Analyse: $C_9H_8O_4$	Gef. C 59,92%	H 4,39%
	Ber. C 60,00%	H 4,48%

2. Hexahydrohomophthalsäure

Die erhaltene Säure schmolz bei 138—142°. Durch Umkristallisieren aus Wasser konnten die stereoisomeren Formen getrennt wer-

den. Die in Wasser schwerer lösliche Hauptmenge kristallisierte in farblosen Prismen, F. 146—148°. Nach *Windschützky*, *Hückel* und *Reverey*²⁸ handelt es sich hier um die cis-Hexahydrohomophthalsäure, die trans-Form schmilzt bei 157—158°.

Analyse: $C_9H_{14}O_4$ Gef. C 58,11% H 7,41%
Ber. C 58,05% H 7,58%

3. Homoisophthalsäure

m-Cyanbenzylchlorid²⁹

In 100,5 g *m*-Tolunitril (0,86 Mol) wurde bei gleichzeitiger Bestrahlung mit einer Bromierungslampe Chlorgas eingeleitet, bis die Gewichtszunahme 30% betrug. Die Temperatur steigerte sich im Laufe der Reaktion von 150° auf 214°. Die orangerote Lösung erstarrte beim Abkühlen. Das *m*-Cyanbenzylchlorid kristallisierte aus Aethanol in farblosen Blättchen, F. 69—70°, Ausbeute 87,5 g (67%).

m-Cyanbenzylcyanid²⁹

60 g *m*-Cyanbenzylchlorid (0,4 Mol) wurden zu einer heissen Lösung von 30 g KCN (0,46 Mol) in 250 ccm Wasser und 600 ccm Aethanol gegeben und $\frac{3}{4}$ Stunden am Rückfluss gekocht. Dann destillierte ich 400 ccm Alkohol ab und versetzte den Rückstand mit Wasser. Es schied sich ein rotes Öl ab, das bald zu Kristallnadeln erstarrte. Sie wurden aus viel Wasser rekristallisiert. F. 81—83°, Ausbeute: 44,5 g (79%).

*Homoisophthalsäure*³⁰

44,5 g *m*-Cyanbenzylcyanid (0,313 Mol) verseifte ich mit 90 ccm Wasser und 110 g konzentrierter Schwefelsäure eine halbe Stunde am Rückfluss. Die Homoisophthalsäure fiel während des Kochens in weissen Körnern aus, welche in der Kälte abfiltriert und mit Wasser gewaschen wurden. Aus Wasser umkristallisiert, schied sich die Säure in farblosen, rechteckigen, perlmutterglänzenden Blättchen ab, F. 184 bis 185° subl., Ausbeute: 52,5 g (93%).

Analyse: $C_8H_8O_4$ Gef. C 60,22% H 4,56%
Ber. C 60,00% H 4,48%

4. Hexahydrohomoisophthalsäure

Das Hydrierungsprodukt der vorangehend beschriebenen Verbindung stellte ein Gemisch der cis- und trans-Hexahydrohomoisophthalsäure dar. Es wurde in Aceton gelöst und durch Zusatz von Ligroin zum Auskristallisieren gebracht. Die zuerst erhaltenen Fraktionen, die schwerer lösliche Hauptmenge, ein farbloses Kristallpulver, schmolz bei 156—158°, sinterte aber schon ganz wenig bei 152°. Nach *Komppa* und Mitarbeitern³⁰ soll die trans-Form vorliegen.

Die zuletzt gewonnenen und vereinigten kleineren Fraktionen eines farblosen Pulvers schmolzen unter geringem Sintern bei 121 bis 124°; es scheint sich hier um die cis-Form zu handeln.

Analyse: $C_9H_{14}O_4$ Gef. C 58,05% H 7,53%
(F. 156—158°) Ber. C 58,05% H 7,58%

5. Homoterephthalsäure

Die Darstellung erfolgte analog der Synthese von Homoisophthalsäure.

p-Cyanbenzylchlorid³¹

102,5 g *p*-Tolunitril (0,875 Mol) wurden bei 217° chloriert. Die dunkelrotbraune Lösung erstarrte beim Abkühlen zu farblosen Nadeln. Diese wurden aus Alkohol umkristallisiert. F. 79—80°, Ausbeute an *p*-Cyanbenzylchlorid 93 g (70%).

p-Cyanbenzylcyanid³¹

76 g *p*-Cyanbenzylchlorid (0,5 Mol) wurden mit 38 g KCN (0,585 Mol) in 320 ccm Wasser und 760 ccm Aethanol umgesetzt. Bei der Aufarbeitung schied sich ein dunkelrotes Öl aus, welches zu Kristallnadeln erstarrte. Diese wurden aus Alkohol rekristallisiert, F. 98—99°, Ausbeute an *p*-Cyanbenzylcyanid 57,5 g (80,5%).

*Homoterephthalsäure*³²

57 g *p*-Cyanbenzylcyanid (0,4 Mol) wurden mit 306 g konzentrierter Schwefelsäure und 240 ccm Wasser verseift. Die Homoterephthalsäure schied sich aus Wasser als feines, farbloses Pulver ab, F. 237 bis 239° subl., Ausbeute: 67,3 g (93%).

Analyse: $C_9H_8O_4$ Gef. C 59,77% H 4,54%
 Ber. C 60,00% H 4,48%

6. Hexahydrohomoterephthalsäure

Die Hydrierung der Homoterephthalsäure lieferte das Gemisch der stereoisomeren Formen der Hexahydrohomoterephthalsäure. Die aus Wasser zuerst ausfallende Hauptmenge farbloser Kristallsäulen schmolz bei 145—146°. Eine kleine Menge eines farblosen Kristallpulvers war in Wasser leichter löslich und schied sich zuletzt ab. Aus Äther-Petroläther umkristallisiert, schmolz es bei 121—126°. *Komppa*³² hält die höher schmelzende Form für die trans-, die tiefer schmelzende für die cis-Säure. Ein Gemisch der beiden Formen, welches unter Sintern bei 121—131° schmolz, wurde analysiert.

Analyse: $C_9H_{14}O_4$ Gef. C 58,08% H 7,86%
 Ber. C 58,05% H 7,58%

b) Stoffwechselversuche

1. Homophthalsäure

Hund B, Alter 6 Monate, mittleres Gewicht 11,6 kg, erhielt insgesamt 15 g, pro Tag 1 g oder 86,2 mg/kg die. Harnmenge 22,5 l.

Der Harn enthielt 13,95 g rohe Homophthalsäure. Durch Umkristallisieren aus Wasser konnten 12,76 g Reinprodukt oder 85,1% der verabreichten Menge in farblosen Platten erhalten werden. F. 179—181°.

Analyse: $C_9H_8O_4$ Gef. C 59,95% H 4,42%
 Ber. C 60,00% H 4,48%

Oxalsäure konnte im Essigesterauszug keine festgestellt werden.

2. Hexahydrohomophthalsäure

Hund B, Alter 9 Monate, mittleres Gewicht 13,75 kg, erhielt insgesamt 10 g, F. 146—148°, pro Tag 1 g bzw. 72,75 mg/kg die. Harnmenge 14,48 l.

Bei der Aufarbeitung des Harnes wurden aus dem Ätherauszug, nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Wasser 7,10 g Hexahydro-

homophthalsäure oder 71,0% in farblosen prismatischen Kristallen isoliert. F. 146,5—148°.

Analyse: $C_9H_{14}O_4$ Gef. C 58,13% H 7,67%
Ber. C 58,05% H 7,58%

Aus dem Essigsterauszug isolierte ich 2,415 g Oxalsäure.

3. Homoisophthalsäure

Hund S, Alter 33 Monate, mittleres Gewicht 17,55 kg, erhielt insgesamt 10 g, pro Tag 1 g oder 57 mg/kg die. Harnmenge 16,94 l.

Der Ätherauszug wog 15,9 g und war pulverig kristallin. Aus Wasser konnten, auf die übliche Art aufgearbeitet, 7,75 g oder 77,5% farblose, rechteckige, dünne, perlmutterglänzende Blättchen gewonnen werden. F. 184—185° subl. Es lag Homoisophthalsäure vor.

Analyse: $C_9H_8O_4$ Gef. C 59,92% H 4,45%
Ber. C 60,00% H 4,48%

Aus dem Essigsterauszug erhielt ich 1,36 g Oxalsäure.

4. Hexahydrohomoisophthalsäure

Hund S, Alter 34 Monate, mittleres Gewicht 18,5 kg, erhielt 10 g, F. 156—158°, pro Tag 1 g oder 54 mg/kg die. Harnmenge 13,82 l.

Der kristallin erstarrte Ätherauszug wog 16,0 g und lieferte 7,84 g unveränderte Säure als farbloses Kristallpulver. F. 156—158°, schwaches Sintern ab 150°.

Analyse: $C_9H_{14}O_4$ Gef. C 58,12% H 7,68%
Ber. C 58,05% H 7,58%

Die Hexahydrohomoisophthalsäure wurde somit zu 78,4% unverändert ausgeschieden.

Im Essigsterauszug wurden 0,12 g Oxalsäure gefunden.

5. Homoterephthalsäure

Hund A, Alter 21 Monate, mittleres Gewicht 17,5 kg, erhielt 10 g, pro Tag 1 g oder 57,2 mg/kg die. Harnmenge 16,18 l.

Der Ätherauszug war teilweise erstarrt und wog 21,4 g. Es schied sich aus Wasser in der Kälte ein sehr feines, farbloses Pulver ab.

Diese Kristalle konnten durch Sublimation noch weiter gereinigt werden. Im ganzen wurden 9,18 g, also 91,8% Homoterephthalsäure erhalten. F. 237—239° subl.

Analyse: $C_9H_8O_4$ Gef. C 60,09% H 4,45%
Ber. C 60,00% H 4,48%

Im Essigsterauszug wurden 0,33 g Oxalsäure festgestellt.

6. Hexahydrohomoterephthalsäure

Hund A, Alter 23 Monate, mittleres Gewicht 17,35 kg, erhielt total 10 g, pro Tag 1 g oder 57,65 mg/kg die. Harnmenge 14,46 l.

Verfüttert wurde ein Gemisch der stereoisomeren Formen: 70% mit F. 145—146° und 30% mit F. 121—126°. Der Ätherauszug erstarrte kristallin, er wog 21,2 g. Durch Aufkochen mit Tierkohle und Umkristallisieren aus Wasser ergaben sich zuerst 5,70 g farblose Säulen, F. 145—146°.

Analyse: $C_9H_{14}O_4$ Gef. C 58,26% H 7,78%
Ber. C 58,05% H 7,58%

Aus den Filtraten wurden weitere 2,64 g farblose Körner erhalten, F. 121—125°.

Analyse: $C_9H_{14}O_4$ Gef. C 58,17% H 7,76%
Ber. C 58,05% H 7,58%

Im ganzen wurden demzufolge 83,4% Hexahydrohomoterephthalsäure bei ziemlich genau gleichem Verhältnis der isomeren Formen unverändert im Harn ausgeschieden.

Im Essigsterauszug konnten nur 0,01 g Oxalsäure nachgewiesen werden.

B. PHENYLENDIESSIGSÄUREN UND HEXAHYDRO-PHENYLENDIESSIGSÄUREN

Aus o-, m- oder p-Xylol gewann ich über die Xylylendibromide die Xylendinitrile und durch Verseifung die drei isomeren Phenylendiessigsäuren. Ihre Hydrierung zu den Hexahydrophenylendiessigsäuren bereitete in Eisessig mit Platinoxid¹⁸ keine Schwierigkeiten.

Von der Phenylen-o-Diessigsäure verfütterte ich während 15 Tagen 15 g, von der m- und p-Verbindung und den drei hydrierten Säuren je 10 g während 10 Tagen. Der Versuch mit Hexahydrophenylen-m-Diessigsäure wurde wiederholt, wobei im Laufe von 5 Tagen 5 g Säure zur Applikation gelangten.

Die drei aromatischen Dicarbonsäuren erschienen im Ausmasse von 32,3% für die o-, 41,0% für die m- und 29,0% für die p-Verbindung im Harne, aus welchem keine mit ihnen in Beziehung stehende Abbauprodukte isoliert werden konnten. Ohne Zweifel wird ein wesentlicher Anteil oxydiert, im Gegensatz zum Verhalten der Phthal-⁵ und Homophthalsäuren und deren Isomeren.

Durch die Hydrierung wird interessanterweise die unveränderte Ausscheidung gefördert, die hydrierten Säuren sind bedeutend schwerer angreifbar. Hexahydrophenylen-o-Diessigsäure erschien zu 78,0%, Hexahydrophenylen-m-Diessigsäure zu 63,0% in einem ersten und 68,0% in einem zweiten Versuche und Hexahydrophenylen-p-Diessigsäure zu 76,6% im Harn. Wiederum traten im Harn keine Abbauprodukte in Erscheinung, und auch Paarungen blieben aus. Es verdient hervorgehoben zu werden, wie verschieden sich diese Dicarbonsäuren verhalten. Unerwarteterweise sind die hydrierten Verbindungen viel schwerer oxydierbar als die entsprechenden aromatischen. Es ist in der Tat wenig verständlich, warum dem Organismus die Aufspaltung des Cyclohexanringes hier nicht gelingt und der Abbau der Hexahydrophenylendiessigsäuren im Tierkörper weit hinter demjenigen der entsprechenden aromatischen Säuren zurücksteht.

Experimentelles

a) Synthesen

1. Phenylen-o-Diessigsäure

o-Xylolendibromid²⁰

In einem Dreihalskolben mit Rückflusskühler und Thermometer erwärmte ich 212 g reines o-Xylol (Kp. 143°) (2 Mol) auf 130°. Unter Bestrahlung mit einer Bronierungslampe wurden 640 g Brom (4 Mol) zutropft. Das nicht stark verfärbte Reaktionsprodukt erstarrte beim Erkalten beinahe vollständig, wurde auf einer Glasfritte abgepresst,

mit Chloroform gewaschen und aus Chloroform umkristallisiert. Ich erhielt 388 g (73,5%) o-Xylylendibromid in grossen, dicken, farblosen Platten, F. 94—95°.

*o-Xylylendinitril*³³

In einem grossen Kolben mit Rückflusskühler wurde eine heisse, konzentrierte, wässrige Lösung von 65 g KCN (1 Mol) unter raschem Rühren möglichst schnell und sehr vorsichtig mit einer heissen äthanolischen Lösung von 78 g o-Xylylendibromid (0,295 Mol) versetzt. Der Kolbeninhalt wurde 10 Minuten unter Rühren weitererhitzt, der Alkohol im Wasserstrahlvakuum weitgehend abdestilliert, das ausfallende KBr durch Wasserzusatz gelöst und das o-Xylylendinitril ausgeäthert. Die Ausbeute an rohem Nitril betrug 36,5 g (79%).

Phenylen-o-Diessigsäure

36,5 g rohes o-Xylylendinitril verseifte ich 2 Stunden mit 50%iger Schwefelsäure unter Rühren am Rückfluss. Die Temperatur des Ölbadetes betrug dabei 150°. Anschliessend wurde die entstandene Phenylen-o-Diessigsäure ausgeäthert. Sie kristallisierte aus Wasser in farblosen Nadeln. F. 152,5—154°, Ausbeute 40,5 g (89%).

Analyse: $C_{10}H_{10}O_4$ Gef. C 61,83% H 5,17%
Ber. C 61,85% H 5,19%

2. Hexahydrophenylen-o-Diessigsäure

Das Hydrierungsprodukt der Phenylen-o-Diessigsäure, ein Gemisch der cis- und trans-Hexahydrophenylen-o-diessigsäuren, wurde von *Hückel* und *Friedrich*³⁴ näher beschrieben. Es wies einen Schmelzpunkt von 150—151° auf, der sich auch nach öfterem Umkristallisieren aus Wasser, aus dem es sich als farbloses Pulver ausschied, nicht mehr änderte.

Analyse: $C_{10}H_{16}O_4$ Gef. C 59,77% H 8,07%
Ber. C 59,98% H 8,05%

3. Phenylen-m-Diessigsäure

*m-Xylylendibromid*²⁰

212 g reines m-Xylol (Kp. 136°) (2 Mol) wurden auf 130° erwärmt und mit 560 g Brom (3,5 Mol) unter gleichen Bedingungen wie bei

der Darstellung von o-Xylylendibromid bromiert. Die Temperatur wurde im Laufe der Reaktion auf 180° gesteigert. Die Destillation über eine Widmerkolonne lieferte einen kleinen Vorlauf von m-Xylol, 141 g m-Xylylbromid (38%) (Kp._{9 Torr} 86—90°) und 261 g m-Xylylendibromid (49%) (Kp._{9 Torr} 149—151°). Das Dibromid kristallisierte aus Petroläther in farblosen Blättchen, F. 76—78°. Der Rückstand im Kolben bestand aus 82 g α,α,α' -m-Xylyltribromid (12%) und kristallisierte in farblose Prismen aus Petroläther, F. 118 bis 119°.

*m-Xylylendinitril*²¹

65 g KCN (1 Mol) wurden analog der Synthese von o-Xylylendinitril mit einer heissen Lösung von 78 g m-Xylylendibromid (0,295 Mol) in 400 ccm Aethanol versetzt. Die Ausbeute an rohem Nitril betrug 43 g (93%).

*Phenylen-m-Diessigsäure*³⁵

39 g des rohen Nitrils (0,25 Mol) wurden 10 Stunden, d. h. bis kein NH₃ mehr entwich, mit 56 g KOH (1 Mol), 20 ccm Wasser und 100 ccm Aethanol am Rückfluss gekocht. Den Alkohol destillierte ich im Vakuum ab und löste den Rückstand in Wasser. Die wässrige Phase wurde, um unverseifte Anteile zu entfernen, dreimal mit wenig Äther ausgeschüttelt und nachher mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert. Die ausfallende rohe, leicht gelb gefärbte Säure behandelte ich in Wasser mit Tierkohle. Sie kristallisierte aus Wasser in farblosen Nadeln. F. 174—175°, Ausbeute 39 g (80%).

Analyse: C₁₀H₁₀O₄ Gef. C 61,76% H 5,23%

Ber. C 61,85% H 5,19%

4. Hexahydrophenylen-m-Diessigsäure

Da die höher schmelzende der zwei bei der katalytischen Hydrierung der Phenylen-m-Diessigsäure entstehenden stereoisomeren Formen in Wasser schwerer löslich ist, konnte ich die beiden Säuren durch fraktionierte Kristallisation trennen. Zu ungefähr $\frac{2}{3}$ wurden farblose Platten und Säulen gebildet. F. 136—137°.

Analyse: $C_{10}H_{16}O_4$ Gef. C 60,22% H 8,10%

Ber. C 59,98% H 8,05%

Zu $\frac{1}{3}$ ungefähr erhielt ich farblose, nadelige Prismen, F. 113—114°.

Analyse: $C_{10}H_{16}O_4$ Gef. C 59,87% H 7,99%

Ber. C 59,98% H 8,05%

5. Phenylen-p-Diessigsäure

p-Xylylendibromid²⁰

212 g reines *p*-Xylol (Kp. 137°, 2 Mol) und 560 g Brom (3,5 Mol) lieferten mir bei genau gleichem Vorgehen wie bei der Darstellung von *m*-Xylylendibromid eine erste Fraktion von 150 g *p*-Xylylbromid (40,5%), Kp._{9 Torr} 90—91°; sie erstarrte zu langen, farblosen Nadeln, F. 33—34°. Die zweite Fraktion, 272 g *p*-Xylylendibromid (51,5%) kristallisierte sofort und wurde deshalb direkt in einen Schwertaufsatz destilliert, Kp._{13 Torr} 149—154°. Aus Chloroform erhielt ich glitzernde Blättchen, F. 143,5—144,5°. Der Destillationsrückstand bestand aus Tribromid, wurde aber nicht weiter untersucht.

p-Xylylendinitril²¹

Bei der Überführung von *p*-Xylylendibromid in *p*-Xylylendinitril fiel ein harziges, gelbes Nebenprodukt in Flocken aus. So konnten nach den Angaben von *Kipping*³⁵, der das *p*-Xylylendibromid in heissem Aethanol löste, eine konzentrierte wässrige Lösung von KCN zugab und bis zum Verschwinden des Bromidgeruches erhitzte, Ausbeuten von höchstens 11% erzielt werden. Daneben wurde noch ein anderes Nebenprodukt, *p*-Xylylendiäthyläther, schon von *Wislicenus* und *Penndorff*³³ bei dieser Reaktion beobachtet, in Mengen bis zu 68% der theoretischen Ausbeute erhalten, Kp._{0,005 Torr} 73—74°.

Analyse: $C_{12}H_{18}O_2$ Gef. C 74,22% H 9,39%

Ber. C 74,19% H 9,34%

Durch Kochen des *p*-Xylylendiäthyläthers mit HCl oder HBr wurden die entsprechenden Dibromide wieder gewonnen. Das α,α' -*p*-Dichlorxylyl kristallisierte aus Alkohol in glitzernden Schuppen, F. 98—99°.

Um die Bildung des Äthers zu vermeiden, versuchte ich, die Umsetzung in einem mit Wasser beliebig mischbaren und zugleich inerten Lösungsmittel vorzunehmen und erhielt z.B. in Dioxan in einer Ausbeute von 47% ein unreines p-Xylylendinitril.

Ferner nahm ich die Umsetzung des Dibromides in das Dinitril mit KCN in Wasser als alleinigem Lösungsmittel im Bombenrohre vor und erzielte die günstigsten Ausbeuten an rohem Dinitril (41%), wenn das Bombenrohr unter ständigem Schütteln in einer halben Stunde auf 180° erwärmt, eine Stunde bei dieser Temperatur geschüttelt und dann langsam abgekühlt wurde. Daneben entstand aber in grösserer Menge gelbbraunes, harziges Nebenprodukt.

Die besten Ausbeuten an p-Xylylendinitril stellte ich dann fest, wenn ich nach dem Vorschlag von *Wislicenus* und *Penndorf*³³ und *Titley*²¹ die Reaktion so rasch als möglich ausführte: In einem grossen Rundkolben, der mit einem weiten Rückflusskühler, Rührer und Einfüllstutzen versehen war, wurden 17,5 g KCN (0,27 Mol) in 50 ccm Wasser und 50 ccm Aethanol gelöst und auf Siedetemperatur erhitzt. Durch den Einfüllstutzen fügte ich 29 g p-Xylylendibromid (0,11 Mol) in 500 ccm heissem Aethanol gelöst hinzu. Die Reaktion verlief ziemlich stürmisch, klang aber nach einer Minute schon ab. Es wurde unter Rühren noch 5 Minuten weitergekocht, wobei wiederum das gelbbraune, harzige Nebenprodukt in geringer Menge entstand. Anschliessend wurden 300 ccm Wasser zugegeben, der Alkohol im Wasserstrahlvakuum abdestilliert und das p-Xylylendinitril mit Äther extrahiert. Es kristallisierte aus Äther in langen, prismatischen Nadeln. F. 94—96°, Ausbeute 10,8 g (63%).

*Phenylen-p-Diessigsäure*³⁵

12 g p-Xylylendinitril (0,077 Mol), 51,6 g KOH (0,92 Mol), 30 ccm Wasser und 200 ccm Methanol erhitzte ich 12 Stunden am Rückfluss und arbeitete die Dicarbonsäure, wie bei der Phenylen-m-Diessigsäure beschrieben, auf. Ich erhielt die Phenylen-p-Diessigsäure aus Wasser umkristallisiert in farblosen Nadeln, F. 248—250°, Ausbeute: 14,4 g (96%).

Analyse: C₁₀H₁₀O₄ Gef. C 61,70% H 5,41%
Ber. C 61,85% H 5,19%

6. Hexahydrophenylen-p-Diessigsäure

Die höher schmelzende der beiden stereoisomeren Formen, welche übrigens nur in geringer Menge im Hydrierungsprodukt vorlag, zeichnete sich durch eine geringere Löslichkeit in Wasser aus und konnte deshalb von der tiefer schmelzenden Form getrennt werden. Ich gewann farblose Rhomboide, F. 222—224°, und kurze, prismatische, farblose Säulen, F. 165—166°. Zur Analyse gelangte ein Gemisch der beiden Säuren.

Analyse: $C_{10}H_{16}O_4$ Gef. C 60,03% H 8,20%
Ber. C 59,98% H 8,05%

b) Stoffwechselversuche

1. Phenylen-o-Diessigsäure

Hund B, Alter 8 Monate, mittleres Gewicht 13,55 kg, erhielt 15 g, täglich 1 g oder 73,8 mg/kg die. Harnmenge 21,26 l.

Die Aufarbeitung des Harnes führte nach Umkristallisieren aus Wasser der aus dem Ätherauszug gewonnenen rohen Kristalle zu 4,84 g oder 32,3% farblosen Nadeln. Die ausgeschiedene Phenylen-o-Diessigsäure schmolz bei F. 152—153,5°.

Analyse: $C_{10}H_{10}O_4$ Gef. C 62,00% H 5,15%
Ber. C 61,85% H 5,19%

2,04 g Oxalsäure ergaben sich aus dem Essigsterauszug.

2. Hexahydrophenylen-o-Diessigsäure

Hund B, Alter 13 Monate, mittleres Gewicht 14,75 kg, erhielt 10 g, täglich 1 g oder 67,8 mg/kg die. Harnmenge 14,96 l.

Aus dem Ätherauszug liessen sich durch Umkristallisieren aus Wasser total 7,80 g Hexahydrophenylen-o-Diessigsäure, also 78,0% als farblose, glitzernde Blättchen isolieren, F. 150—151°.

Analyse: $C_{10}H_{16}O_4$ Gef. C 60,01% H 7,98%
Ber. C 59,98% H 8,05%

Oxalsäure konnte im Essigsterauszug nur in Spuren festgestellt werden.

3. Phenylen-m-Diessigsäure

Hund B, Alter 15 Monate, mittleres Gewicht 14,95 kg, erhielt 10 g, pro Tag 1 g oder 66,9 mg/kg die. Harnmenge 13,76 l.

Der Ätherauszug wog 9,3 g. Auf dem üblichen Weg erhielt ich daraus 4,10 g oder 41,0% Phenylen-m-Diessigsäure. Sie kristallisierte in farblosen Nadeln. F. 174—175°.

Analyse: $C_{10}H_{10}O_4$ Gef. C 62,01% H 5,11%

Ber. C 61,85% H 5,19%

Im Essigsterauszug lag Oxalsäure in unbedeutender Menge vor.

4. Hexahydrophenylen-m-Diessigsäure

Versuch A

Hund B, Alter 17 Monate, mittleres Gewicht 15,3 kg, erhielt 10 g Säure, 60% vom F. 136—137° und 40% vom F. 113—114°, pro Tag 1 g oder 65,4 mg/kg die. Harnmenge 16,50 l.

Die Säure kristallisierte bereits teilweise im Ätherauszug. Im ganzen konnten 6,30 g oder 63,0% wiedergewonnen werden. Durch fraktionierte Kristallisation wurden 3,57 g höher schmelzende Hexahydrophenylen-m-Diessigsäure erhalten. F. 136—137° (56,7% des Wiedergewonnenen). Sie kristallisierte in farblosen Platten und Säulen.

Analyse: $C_{10}H_{16}O_4$ Gef. C 59,80% H 7,76%

Ber. C 59,98% H 8,05%

Die in Wasser leichter lösliche, tiefer schmelzende stereoisomere Form bildete farblose nadelige Prismen, F. 113—114°.

Analyse: $C_{10}H_{16}O_4$ Gef. C 59,89% H 8,05%

Ber. C 59,98% H 8,05%

Die Hexahydrophenylen-m-Diessigsäure wurde bei annähernd gleichem Verhältnis der stereoisomeren Formen zu 63,0% unverändert wiedergefunden.

Im Essigsterauszug wurden 0,02 g Oxalsäure nachgewiesen.

Versuch B

Hund S, Alter 23 Monate, mittleres Gewicht 16,65 kg, erhielt insgesamt 5 g Säure vom F. 136—137°, pro Tag 1 g oder 60,1 mg/kg die. Harnmenge 9,68 l.

Der Ätherauszug wog 12,5 g. Es konnten aus ihm 3,40 g, also 68,0% unveränderte Hexahydrophenylen-m-Diessigsäure gewonnen werden, F. 136—137°.

Analyse: $C_{10}H_{16}O_4$ Gef. C 59,92% H 8,33%
Ber. C 59,98% H 8,05%

Der Essigsterauszug enthielt 0,71 g Oxalsäure.

5. Phenylen-p-Diessigsäure

Hund B, Alter 18 Monate, mittleres Gewicht 15,7 kg, erhielt insgesamt 10 g, pro Tag 1 g oder 63,7 mg/kg die. Harnmenge 15,14 l.

Der Ätherauszug war von pulverigen Kristallen durchsetzt. Aus Wasser wurden total 2,90 g oder 29,0% Phenylen-p-Diessigsäure in Form von farblosen Nadeln gewonnen, F. 249—250° subl.

Analyse: $C_{10}H_{10}O_4$ Gef. C 61,66% H 5,36%
Ber. C 61,85% H 5,19%

Oxalsäure wurde im Essigsterauszug keine gefunden.

6. Hexahydrophenylen-p-Diessigsäure

Hund S, Alter 22 Monate, mittleres Gewicht 16,25 kg, erhielt insgesamt 10 g Säure, 5% vom F. 222—224° und 95% vom F. 165—166°, pro Tag 1 g oder 61,5 mg/kg die. Harnmenge 15,34 l.

Der Ätherauszug wog 14,5 g, es wurden aus ihm 7,66 g, also 76,6% kristallisierte Hexahydrophenylen-p-Diessigsäure isoliert. Eine kleine, in Wasser schwer lösliche Fraktion von 0,30 g wies einen F. 215° auf. Nochmals umkristallisiert, schied sie sich aus Wasser in farblosen Rhomboiden aus, F. 222—224°.

Analyse: $C_{10}H_{16}O_4$ Gef. C 59,99% H 8,22%
Ber. C 59,98% H 8,05%

7,36 g farblose, prismatische Säulen schmolzen bei 165—166°.

Analyse: $C_{10}H_{16}O_4$ Gef. C 59,74% H 7,92%
Ber. C 59,98% H 8,05%

Im Essigsterauszug konnten Spuren von Oxalsäure nachgewiesen werden.

VI. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Die geprüften Verbindungen, aromatische und hydroaromatische Mono- und Dicarbonsäuren, bilden alle gut wasserlösliche Salze, so dass angenommen werden darf, ihre Resorption sei ohne Schwierigkeiten möglich und die täglich applizierten Mengen von 1 g würden praktisch völlig oder weitgehend aufgenommen. Die Resorption habe ich, von solchen Überlegungen ausgehend, daher durch Aufarbeitung der Faeces nicht untersucht.

Es lagen einerseits *Monocarbonsäuren*, anderseits *Dicarbonsäuren* vor, deren funktionelle Gruppen zweifellos das Verhalten im Stoffwechsel stark beeinflussen.

Von den *Monocarbonsäuren* wurden die isomeren Tolylessigsäuren im Tierkörper mit Glykokoll gepaart. Die Entstehung von Säureamidbindungen im Tierkörper zwischen aromatischen Säuren und Aminoessigsäure sind schon sehr lange bekannt. Glykokollpaarungen der Benzoesäure, der Brenzschleimsäure, der Nikotinsäure betreffen direkt am Ring befindliche COOH-Gruppen. Bei der Phenylelessigsäure, der Furfurylacrylsäure, der Zimtsäure und der β -Methylzimtsäure sind es die Carboxylgruppen von längeren Seitenketten, welche reagieren, desgleichen bei den Gallensäuren, die sowohl mit Glykokoll als auch mit Taurin solche Amidbindungen eingehen. Die Hexahydrotolylessigsäuren wurden unverändert, aber nur zu ungefähr 30—40% wieder aufgefunden. Offenbar vermag sie der Organismus z.B. durch Ringoxydation bereits in einem merklichen Ausmasse abzubauen. Dehydrierungen traten nicht auf, durch β -Oxydation kann keine Hexahydrotoluylsäure entstehen, welche der Aromatisierung ausgesetzt wäre.

Bei den β -Tolylpropionsäuren blieb die Paarung auf die β -o-Tolylpropionsäure beschränkt. Im Doppelversuch fand ich beim selben Hunde neben wenig unveränderter Säure annähernd gleichviel des Glykokollpaarungsproduktes vor, viel weniger aber als etwa bei der o-Tolylessigsäure. Die m-Säure konnte von der Seitenkette aus abgebaut werden unter Bildung von m-Toluylsäure, welche etwa zur Hälfte der auf die Ausgangssubstanz bezogene Menge vorlag. Das p-Isomere erfuhr ein analoges Schicksal, die Ausbeute an p-

Toluylsäure betrug bereits 68,7%. Meta- und para-ständige Methylgruppen behindern den Abbau des Propionsäure-Substituenten also nicht. Da sowohl die Bildung von Hippursäure, als auch der β -oxydative Abbau der Seitenkette über Coenzym A-Acylverbindungen führen muss, ist es interessant, festzustellen, dass Paarung oder β -Oxydation mit ihrem vielleicht analogen Reaktionsbeginn durch die Stellung des zweiten Substituenten, also der Methylgruppe, bestimmt werden, nicht aber gleichzeitig in Erscheinung treten.

Hexahydro- β -o-Tolylpropionsäure gab nur zu einem Viertel Hexahydro-o-Toluylsäure. Mit dem Abbau der Seitenkette treten offenbar weitere Abbaumechanismen in Erscheinung, es wird ein grosser Teil der hydrierten Verbindungen oxydiert. Wie die Hexahydro- β -o- erfuhr auch die Hexahydro- β -m-Tolylpropionsäure einen β -oxydativen Abbau, der auf die Stufe der Hexahydro-m-Toluylsäure führend mit einer glatten Dehydrierung derselben zu m-Toluylsäure endete. Etwa ein Viertel der verfütterten Hexahydrosäure erfuhr dieses Schicksal. Die Hexahydro- β -p-Tolylpropionsäure wurde auch β -oxydativ abgebaut und gelangte teils als Hexahydro-p-, teils als Tetrahydro-p-Toluylsäure und auch in dehydrierter Form als p-Toluylsäure zur Ausscheidung. Die als Intermediärprodukt entstehende Hexahydro-p-Toluylsäure, von der bekannt ist, dass sie zu partiell dehydrierter Säure führt^{2,5}, lieferte sowohl Tetrahydro-p-Toluylsäure als auch p-Toluylsäure. Eine Aromatisierung liess sich also auch hier eindeutig nachweisen.

Die zur Diskussion stehende Frage, ob, ausser der bereits bekannten Dehydrierungen einfacher hydroaromatischer Verbindungen, noch weitere Beispiele aufgefunden werden könnten, findet im Bereiche meiner in dieser Hinsicht unternommenen Versuche damit bereits ihre Beantwortung, da der Stoffwechsel der geprüften Dicarbonsäuren zu keinem solchen Hinweis führte.

Es gelang somit, zu zeigen, dass auch intermediär entstehende Hexahydro-m-Toluylsäure glatt in m-Toluylsäure übergeht, in Analogie zu den Beobachtungen bei der Hexahydrobenzoesäure. Nach Gaben von Hexahydro-p-Tolylpropionsäure isolierte ich Hexahydro-p-Toluylsäure und konnte durch Auffindung von Tetrahydro-p-Toluylsäure und schliesslich von p-Toluylsäure deren offenbar stufen-

weise verlaufende Dehydrierung zeigen. Den Nachweis der letzten beiden Verbindungen erbrachte ich auf Grund der CH-Analysen und der Chromatogramme und halte die beigebrachten experimentellen Daten für ausreichend und überzeugend. Es konnte somit ein Beitrag zum Problem der Aromatisierung des Cyclohexanringes geleistet werden, welcher darauf hindeutet, dass offenbar eine spezifische Dehydrase tätig und für solche Reaktionen verantwortlich ist.

Die geprüften *Dicarbonsäuren* erschienen alle ohne Ausnahmen unverändert im Harn. Homophthalsäure, Hexahydrohomophthalsäure und ihre Isomeren fand ich zum Teil in derart hohen Ausbeuten wieder, dass mit Sicherheit feststeht, der Tierkörper vermöge diese Dicarbonsäuren nicht anzugreifen. Dass auch die hydroaromatischen Säuren zu 71,0%, 78,4% und 83,4% unverändert erschienen, ist wenig verständlich, indem hier Oxydationen durch Ringsprengungen vermutet werden könnten. Die zweite COOH-Gruppe verhindert offenbar auch die Glykokollpaarung der aromatischen Säuren, die in Analogie zum Verhalten der Tolylessigsäuren erwartet werden könnte.

Abbauprodukte der Phenylendiessigsäuren und der Hexahydrophenylendiessigsäuren liessen sich nicht auffinden. Eigenartigerweise werden die hydroaromatischen Säuren viel weniger angegriffen als die entsprechenden aromatischen. Die hydroaromatischen Säuren konnten nämlich zu 78,0%, 63,0% und 76,6% wieder aus dem Harn isoliert werden, im Gegensatz zu den o-, m- und p-Phenylendiessigsäuren, die nur zu 32,3%, 41,0% und 29,0% darin vorlagen. Dieses Resultat erscheint mir überraschend, deutet es doch darauf hin, dass in solchen Fällen der Benzolring leichter als der Cyclohexanring oxydiert werden kann. Phenylen-o-Diessigsäure könnte über β,β' -Diketodicarbonsäuren zu weiteren Dicarbonsäuren abgebaut werden. Derartige Abbauprodukte wurden indessen nicht aufgefunden. Festzuhalten ist lediglich, dass die untersuchten Diessigsäuren, wenn sie aromatischen Charakter aufweisen, von der Zelle oxydiert werden können, wenn sie aber hydroaromatischer Natur sind, keine Veränderungen erleiden.

Ablagerungen der untersuchten Säuren im Organismus der Versuchstiere, also der Hunde, scheinen nicht vorzuliegen.

Tabelle 2

<i>Verabreichte Säure</i>	<i>Ausscheidungsprodukt</i>	<i>Menge in % der applizierten Substanz</i>
Monocarbonsäuren		
o-Tolylessigsäure	o-Tolylacetursäure	74,5 %
Hexahydro-o-Tolylessigsäure	unverändert	31,5 %
m-Tolylessigsäure	m-Tolylacetursäure	54,3 %
Hexahydro-m-Tolylessigsäure	unverändert	43,0 %
p-Tolylessigsäure	p-Tolylacetursäure	70,2 %
Hexahydro-p-Tolylessigsäure	unverändert	27,6 %
β-o-Tolylpropionsäure	o-Tolylpropionursäure	21,2 %, 20,4 %
	unverändert	4,3 %, 3,6 %
Hexahydro-β-o-Tolylpropionsäure	Hexahydro-o-Toluylsäure	25,1 %
β-m-Tolylpropionsäure	m-Toluylsäure	47,0 %
Hexahydro-β-m-Tolylpropionsäure	m-Toluylsäure	27,0 %
β-p-Tolylpropionsäure	p-Toluylsäure	68,7 %
Hexahydro-β-p-Tolylpropionsäure	Hexahydro-p-Toluylsäure	15,5 %
	Tetrahydro-p-Toluylsäure	19,1 %
	p-Toluylsäure	7,6 %
Dicarbonsäuren		
Homophthalsäure	unverändert	85,1 %
Hexahydrohomophthalsäure	unverändert	71,0 %
Homoisophthalsäure	unverändert	77,5 %
Hexahydrohomoisophthalsäure	unverändert	78,4 %
Homoterephthalsäure	unverändert	91,8 %
Hexahydrohomoterephthalsäure	unverändert	83,4 %
Phenylen-o-Diessigsäure	unverändert	32,3 %
Hexahydrophenylen-o-Diessigsäure	unverändert	78,0 %
Phenylen-m-Diessigsäure	unverändert	41,0 %
Hexahydrophenylen-m-Diessigsäure	unverändert	63,0 %, 63,0 %
Phenylen-p-Diessigsäure	unverändert	29,0 %
Hexahydrophenylen-p-Diessigsäure	unverändert	76,6 %

VII. ZUSAMMENFASSUNG

1. Es wird eingehend auf die Bedeutung der im Tierkörper stattfindenden Dehydrierungen hydroaromatischer Verbindungen, sowohl in Bezug auf die Bildung der Sexualhormone, als auch im Hinblick auf die Entstehung carcinogener Stoffe hingewiesen^{36,37}.

Versuche von Bernhard und auch Dickens und Mitarbeitern zur Aromatisierung einfacher hydroaromatischer Säuren liessen die Fähigkeit der tierischen Zelle, Hexahydrobenzoesäure zu Benzoesäure oder Hexahydro-m-Toluylsäure zu m-Toluylsäure zu dehydrieren, erkennen.

2. Ich habe eine Reihe aromatischer und hydroaromatischer Mono- und Dicarbonsäuren hergestellt und in kleinen Dosen an Hunde verfüttert, in der Absicht, zur Kenntnis des Verhaltens im Stoffwechsel beizutragen und an bestimmten Substraten eine mögliche Dehydrierung nachzuweisen (Tabelle 2).

Folgende Monocarbonsäuren wurden hergestellt und geprüft:

o-, m- und p-Tolyl- und Hexahydrotolylessigsäuren,

o-, m- und p-Tolyl- und Hexahydrotolylpropionsäuren.

Folgende Dicarbonsäuren wurden synthetisiert und verfüttert:

o-, m- und p-Isomere der Homophthal- und Hexahydrohomophthal-säuren,

o-, m- und p-Phenyl- und Hexahydrophenylendiessigsäuren.

3. In den meisten Fällen wurde ein durchaus verschiedenes Verhalten der aromatischen und der ihnen entsprechenden hydroaromatischen Verbindungen beobachtet. So konnten weitere Glykokollpaarungen bewiesen werden, indem die drei isomeren Tolylessigsäuren zu einem wesentlichen Ausmasse in dieser Form eliminiert werden. Die Hexahydrotolylessigsäuren gelangen unverändert zur Ausscheidung, erfahren daneben aber offensichtlich einen weitgehenden oder völligen Abbau.

4. Die Propionsäurekette in den β -Tolyl- und Hexahydro- β -Tolylpropionsäuren wird zu den entsprechenden Toluylsäuren β -oxydativ abgebaut. Nur die β -o-Tolylpropionsäure zeigt diesen Abbau nicht, sie wird zum Teil unverändert, zum Teil mit Glykokoll gepaart ausgeschieden.

5. Aromatisierungen liessen sich im Falle der Hexahydro- β -m-Tolylpropionsäure nachweisen, welche als Intermediärprodukt die

leicht dehydrierbare Hexahydro-m-Toluylsäure liefert. Hexahydro- β -p-Tolylpropionsäure gibt Hexahydro-p-Toluy-, Tetrahydro-p-Toluy- und p-Toluylsäure.

6. Die isomeren Homophthalsäuren und Hexahydrohomophthalsäuren vermag der Organismus nicht abzubauen, sie werden unverändert nahezu quantitativ wieder ausgeschieden.

7. Die verschiedenen Hexahydrophenylendiessigsäuren werden gleichfalls praktisch nicht angegriffen. Die o-, m- und p-Phenylendiessigsäuren aber werden teilweise oxydiert, denn sie konnten nur zu etwa einem Drittel unverändert im Harn nachgewiesen werden. Abbauprodukte waren nicht aufzufinden. Vermutlich auftretende Dicarbonsäuren dürften völlig oxydiert werden.

8. Die Untersuchungen lassen deutlich erkennen, dass über das Schicksal einer chemischen Verbindung im Tierkörper vor allem das Experiment Auskunft geben kann und Aussagen lediglich auf Grund theoretischer Überlegungen vielfach nicht zutreffen.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

1. K. Bloch, J. Biol. Chem. **157**, 661 (1945).
2. K. Bernhard, Z. physiol. Ch. **248**, 256 (1937).
3. K. Bernhard u. H. Caffisch-Weill, Helv. **28**, 1697 (1945).
4. K. Bernhard, Z. physiol. Ch. **256**, 49 (1938).
5. K. Bernhard, Z. physiol. Ch. **256**, 59 (1938).
6. K. Bernhard u. H. Steinhauser, Z. physiol. Ch. **273**, 31 (1942).
7. K. Bernhard, Z. physiol. Ch. **257**, 54 (1939).
8. K. Bernhard u. H. Caffisch-Weill, Helv. **32**, 625 (1948).
9. K. Bernhard, Z. physiol. Ch. **258**, 96 (1939).
10. F. Dickens, Nature **159**, 839 (1947).
11. F. Dickens, Brit. Med. Bull. **4**, 348 (1947).
12. C. T. Beer, F. Dickens u. J. Pearson, Biochem. J. **48**, 222 (1951).
13. F. Dickens u. J. Pearson, Biochem. J. **48**, 216 (1951).
14. B. J. Baltes, W. H. Elliot, E. A. Doisy jun. u. E. A. Doisy, J. Biol. Chem. **194**, 627 (1952).
15. Biochem. Soc. Symp. **5** (1950).
16. R. J. Williams u. H. Kirby, Science **107**, 481 (1948).
17. F. Cramer, Papierchromatographie, Verlag Chemie, Weinheim (1953).
18. R. Adams u. R. L. Shriner, Am. Soc. **45**, 2171 (1923).
19. K. Fromherz u. L. Hermanns, Z. physiol. Ch. **89**, 114 (1914).
20. E. F. Atkinson u. J. F. Thorpe, Soc. **91**, 1687 (1907).
21. A. F. Titley, Soc. **1926**, 508.
22. B. Radziszewski u. P. Wispek, B. **15**, 1743 (1882).
23. O. Poppe, B. **23**, 108 (1890).
24. Pl. A. Plattner u. J. Wyss, Helv. **23**, 907 (1940).
25. W. Goodwin u. W. H. Perkin jun., Soc. **67**, 119 (1895).
26. G. Weitzel, Z. physiol. Ch. **287**, 254 (1951).
27. Organic Syntheses **29**, 49 (1949).
28. A. Windaus, W. Hückel u. G. Revere, B. **56**, 91 (1923).
29. P. Reinglass, B. **24**, 2416 (1891).
30. G. Komppa, T. Hirn, W. Rohrmann u. S. Beckmann, A. **521**, 242 (1936).
31. W. Mellinghoff, B. **22**, 3207 (1889).
32. G. Komppa, B. **68**, 1267 (1935).
33. W. Wislicenus u. O. Penndorf, B. **43**, 1837 (1910).
34. W. Hückel u. H. Friedrich, A. **451**, 145 (1927).
35. J. S. Kipping, Soc. **53**, 42 (1888).
36. H. H. Inhoffen, Angew. Ch. **63**, 297 (1951).
37. L. F. Fieser, Science **119**, 710 (1954).

CURRICULUM VITAE

Am 14. April 1927 wurde ich, Robert William Viret, von Villars-Tiercelin (Waadt) und Basel, als Sohn des John und der Margaretha Viret-Hintermeister in Basel geboren. Hier besuchte ich die Primarschule und das Realgymnasium und bestand im Frühjahr 1946 die Maturitätsprüfung (Typus B). Anschliessend wendete ich mich an der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel dem Chemiestudium zu und wählte in der Folge physikalische Chemie, Physik und Mineralogie als Nebenfächer. Bei folgenden Dozenten habe ich Vorlesungen und Praktika besucht: K. Bernhard, M. Brenner, P. Buchner, H. Dahn, H. Erlenmeyer, M. Fierz, J. Gantner, C. Grob, P. Huber, K. Jaspers, W. Kuhn, E. G. Mason, E. Miescher, T. Reichstein, M. Reinhard, E. Schlittler, E. Sorkin, A. Speiser, A. Toulmin, R. Wizinger, G. Zamboni und H. Zickendraht. Die vorliegende Dissertation entstand unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. K. Bernhard am Physiologisch-chemischen Institut der Universität Basel in der Zeit vom Winter 1950/51 bis Winter 1952/53. Seit dem Sommer 1953 bin ich als Assistent an diesem Institut tätig.

